

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD — LYON I

Année 1977 — N° 506

**LES PNEUMOPATHIES EOSINOPHILIQUES
PROLONGEES**
A propos de 14 observations
Discussion de leur Mécanisme immunologique

THESE

présentée

à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD — LYON I
et soutenue publiquement le 2 Novembre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Robert RIOU

né le 8-Septembre 1946
à Aix-en-Provence (13)

**LES PNEUMOPATHIES EOSINOPHILIQUES
PROLONGEES**
A propos de 14 observations
Discussion de leur Mécanisme immunologique

THESE

présentée

à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD — LYON I
et soutenue publiquement le 2 Novembre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Robert RIOU

né le 8 Septembre 1946
à Aix-en-Provence (13)



U N I V E R S I T E C L A U D E - B E R N A R D
=====

Président de l'Université - Professeur GERMAIN D.

Premier Vice-Président - Professeur ELBAZ E.

xxxxxxx

Secrétaire Général - M. RAMBAUD J.

xxxxxxx

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE ET LEUR DIRECTEUR

ALEXIS CARREL - Professeur R. MORNEX

GRANGE BLANCHE - Docteur SALLE B. (Maître de Conférences agrégé)

LYON-NORD - Docteur NEIDHARDT J.P. (Maître de Conférences agrégé)

SUD-OUEST - Professeur NORMAND J.

BIOLOGIE HUMAINE - Docteur REVILLARD (Maître de Conférences agrégé)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Docteur MORGON A. (Maître de Conférences agrégé)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Professeur BIZOLLON C.A.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Docteur VINCENT R.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE - M. MILLON A.

MATHEMATIQUES - Professeur COMBET E.

PHYSIQUE - Professeur DELMAU J.

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Professeur HUET J.

SCIENCES DE LA NATURE - Professeur GINET R.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Mlle le Professeur WORBE Jeanne-Françoise

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n°1 - Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE n°2 - Professeur GALLET - Directeur
ENSAM

OBSERVATOIRE - M. MONNET Guy - Astronome adjoint

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Professeur GUSAKOW M.

U.E.R DE MECANIQUE - Professeur COMTE-BELLIOT Geneviève



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554225_0028

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

de l'U.E.R ALEXIS CARREL

=====

1er Cycle

Anatomie - M. le Professeur BOUCHET Alain

Biologie - M. le Professeur GIROD Christian

Chimie-Biochimie - M. le Professeur COLOBERT Louis

M. le Docteur NOFRE Claude, Maître de Conférences
agrégé

Histologie-Embryologie-Cytogénétique - M. le Professeur GIROD C.

Mathématiques-Statistiques - M. le Professeur SITE Jean

Physiologie - M. le Dr. PELLET Michel, Maître de Conférences agrégé

M. le Dr. SCHMITT Michel, Maître de Conférences agrégé

Physique-Biophysique - M. le Professeur BERGER Michel

Psychologie-Médicale - M. le Professeur GUYOTAT Jean

Sciences Sociales et Economie Médicale - M. le Professeur ROCHE Louis

2ème Cycle

Anatomie Pathologique - M. le Professeur TOMMASI Michel

M. le Docteur LOIRE Robert, Maître de
Conférences agrégé

Bactériologie - M. le Professeur FLEURETTE Jean

Cardiologie - M. le Professeur FROMENT Roger

M. le Professeur GONIN André

Chirurgie cardiaque - M. le Professeur MARET Gilbert

Chirurgie digestive - M. le Professeur FRANCILLON Jacques

Chirurgie générale - M. le Professeur LIARAS Henri

M. le Professeur DESCOTES Jacques

M. le Docteur SPAY Georges, Maître de
Conférences agrégé

Chirurgie infantile - M. le Docteur DAUDET Maurice, Maître de
Conférences agrégé

Chirurgie osseuse-Orthopédique - M. le Professeur de MOURGUES Georges
M. le Dr. COMTET Jacques, Maître de
Conférences agrégé

Dermatologie - M. le Dr. PERROT, Maître de Conférences agrégé

Endocrinologie - M. le Docteur BERTHEZENE François, Maître de
Conférences agrégé

Gastro-Entérologie - M. le Professeur BEL André

Génétique Générale - M. le Docteur HERMIER Michel, Maître de
Conférences agrégé

Gynécologie - M. le Professeur ROCHET Yves
M. le Dr. BREMOND Alain, Maître de Conférences agrégé

Hémiobiologie - M. le Professeur MOREL Pierre

Hygiène - M. le Dr. MONIER J. Claude, Maître de Conférences agrégé

Maladies infectieuses - M. GIROUD Maurice, Professeur agrégé du
Val de Grâce

Maladies du sang - M. le Professeur REVOL Louis

Médecine expérimentale - M. le Professeur MORNEX René

Médecine légale - M. le Professeur ROCHE Louis

Médecine du travail - M. le Professeur BOURRET Jacques
M. le Docteur EYSSETTE

Néphrologie - M. le Professeur FRANCOIS Bernard

Neuro-Chirurgie - M. le Professeur MANSUY Louis
M. le Dr. FISCHER Georges, Maître de Conférences
agrégé

Neurologie - M. le Professeur DEVIC Michel

Obstétrique - M. le Professeur GARMIER René

Ophtalmologie - M. le Docteur PAUPERT-RAVAULT, Maître de Conférences
agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie - M. le Professeur MARTIN Henri

Parasitologie - M. le Docteur BATTESTI

Pédiatrie - M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie - M. le Docteur EVREUX, Maître de Conférences agrégé

Pneumo-Phtisiologie - M. le Professeur TOURAINE Roger
M. le Docteur BERNARD J.P., Maître de
Conférences agrégé

Psychologie - M. le Professeur GUYOTAT Jean

M. le Dr. MARIE-CARDINE, Maître de Conférences agrégé

Radiologie - M. le Dr. BUFFARD, Maître de Conférences agrégé

M. le Dr. CHOLLAT Louis, Maître de Conférences agrégé

Rhumatologie - M. le Dr. MEUNIER, Maître de Conférences agrégé

Séméiologie chirurgicale - M. le Docteur VIGNAL Jacques, Maître de
Conférences agrégé

Séméiologie médicale - M. le Professeur VIALA Jean-Jacques

Stomatologie - M. le Professeur DUMAS Pierre

Urgence-Réanimation - M. le Professeur DELEUZE Raymond

Mme le Docteur ESTANOVE Suzanne, Maître de
Conférences agrégé

Urologie - M. le Docteur DUBERNARD P.

J U R Y

PRESIDENT : Professeur R. TOURAINÉ

Professeur J. BRUNÉ

Docteur J.P. BERNARD

Docteur P.A. BRION

LES PNEUMOPATHIES EOSINOPHILIQUES PROLONGEES

A PROPOS DE 14 OBSERVATIONS

Discussion de leur mécanisme immunologique

P L A N
=====

INTRODUCTION

CHAPITRE I EXPOSE DES CAS

A - MOYENS D'ETUDE

B - DESCRIPTION

CHAPITRE II SYNTHESE

A - LES SIGNES CLINIQUES

1 - Le contexte étiologique

2 - Les signes généraux

3 - Les signes respiratoires

a) La toux

b) La dyspnée

c) Expectoration

d) Douleur

e) Auscultation

4 - Les atteintes extra-respiratoires

B - LES SIGNES RADIOLOGIQUES

C - LES SIGNES BIOLOGIQUES

1 - La formule leucocytaire

2 - Les signes inflammatoires

3 - Le profil immunologique

a) Les stigmates d'auto-immunation

b) dosage des immunoglobulines

...

D - EVOLUTION ET TRAITEMENT

1 - Le traitement d'attaque

2 - Le traitement d'entretien

E - LES FACTEURS PRONOSTIQUES

F - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

CHAPITRE III CLASSIFICATION DE PNEUMOPATHIES EOSINOPHILIQUES

A - LA CLASSIFICATION DE CROFTON

1 - L'EOSINOPHILIE pulmonaire simple

2 - L'EOSINOPHILIE tropicale

3 - L'EOSINOPHILIE pulmonaire avec asthme

4 - L'EOSINOPHILIE pulmonaire avec vascularite

5 - L'EOSINOPHILIE pulmonaire prolongée

B - PLACE DE NOS OBSERVATIONS DANS LA CLASSIFICATION DE CROFTON

CHAPITRE IV L'EOSINOPHILIE

A - L'EOSINOPHILE

1 - Structure

2 - Fonction

3 - Cinétique

B - LES MECANISMES DE L'EOSINOPHILIE

1 - Les médiateurs de l'éosinophilie

a) ECF - A

b) ECF - C

c) Facteurs dérivés des lymphocytes

- ECF p

- E S P

2 - Rôle du système immunitaire lymphoïde dans la réponse éosinophile

3 - Application aux Pneumopathies Eosinophiliques

a) Le syndrome de LOEFFLER

b) Les pneumopathies éosinophiliques avec asthme

c) Les pneumopathies éosinophiliques avec vascularite

d) Les pneumopathies éosinophiliques prolongées

e) En ce qui concerne nos observations

CHAPITRE V

L'EOSINOPHILIE SANGUINE EST-ELLE INDISPENSABLE AU DIAGNOSTIC DE PNEUMOPATHIE EOSINOPHILIQUE ?

A - RESUME DE NOS OBSERVATIONS

B - DISCUSSION

1 - Les divergences

2 - Les similitudes

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

...

I N T R O D U C T I O N

Au cours d'une pneumopathie, la découverte d'une éosinophilie sanguine oriente les tentatives de sa compréhension dans un sens assez précis.

En effet, depuis la description initiale de LOEFFLER, le chapitre des pneumopathies éosinophiliques s'est enrichi de nombreuses publications et CROFTON en a fait la synthèse en 1952 en proposant une nosologie de "l'éosinophilie pulmonaire" qui reste encore actuellement la référence unanimement admise.

Les travaux ultérieurs, notamment indiens et anglo-saxons, ont permis de mieux définir certains cadres étiologiques. Il persiste cependant à côté de circonstances étiologiques précises et indiscutables, de nombreux cas idiopathiques qu'il est difficile d'insérer dans le schéma de CROFTON. En effet, les ambiguïtés et les incertitudes restent grandes quant à la signification physiopathologique des faits cliniques et anatomo-pathologiques.

CARRINGTON et LIEBOW ont sur ce point apporté des précisions très importantes. Leurs travaux anatomo-pathologiques notamment, ont permis de mieux préciser les différents degrés dans les lésions histologiques et d'affirmer l'existence d'un "poumon éosinophilique" sans éosinophilie sanguine.

...

Les progrès récents dans la connaissance de la physiologie du leucocyte éosinophile et son intrication avec les mécanismes immunitaires confirment et éclairent d'un jour nouveau ce qui, à la lumière de nos observations n'était encore qu'une hypothèse.

Nos observations forment un groupe disparate dont l'unité repose sur le caractère migrateur et récidivant des pneumopathies, l'éosinophilie supérieure à 500/mm³ et la corticosensibilité. L'apport de ce travail réside dans la mise en évidence de manifestations extra-respiratoires associées et d'un contexte immunologique particulier.

CHAPITRE I

EXPOSE DES CAS

A - MOYENS D'ETUDE

Notre étude repose sur l'analyse de 14 cas de pneumopathies éosinophiliques récidivantes, migratrices, à évolution prolongée. Tous ces malades ont été hospitalisés dans le service du Pr. GALY, Pr. BRUNE.

Nous avons limité notre échantillon aux pneumopathies isolées, à l'exclusion des pleurésies éosinophiliques bien que par certains aspects leur pathogénie soit très proche de celle de nos observations. De même, nous avons systématiquement éliminé les cas de tuberculoses ou de cancers pulmonaires qui peuvent éventuellement s'accompagner d'une hyper-éosinophilie.

A une exception près, chaque malade a subi un bilan complet comprenant :

- cuti réaction tuberculinique
- examen bactériologique des crachats par examen direct et cultures pour recherche de bacille de KOCH, de germes banaux et d'aspergillus.
- Parasitologie des selles et séro diagnostics parasitaires (filariose, toxocaridiose, bilharziose, ascaridiose...)

...

- Dosage des précipitines aspergillaires et sérologie des poumons de fermier et d'éleveur d'oiseaux.
- Bilan immunologique comprenant la recherche de stigmates d'auto-immunisation et le dosage quantitatif des immunoglobulines. La recherche d'immuns complexes circulants et le dosage du complément n'ont pas été pratiqués.

Par contre, nos observations ne comportent malheureusement pas de documents anatomo-pathologiques.

Dans la limite de la fiabilité de ces examens, il ne nous a pas semblé possible de proposer un diagnostic étiologique cohérent.

B - DESCRIPTION

CAS N°1 : BIG... 7305466

Homme de 48 ans, mécanicien, hospitalisé à l'unité 80 en 1973 à la suite de 4 épisodes itératifs de pneumopathie fébriles, touchant successivement le lobe supérieur droit (L.S.D), le segment de FOWLER droit, la pyramide basale gauche, puis l'apex du poumon gauche. Le premier épisode remonte à 1969 et se caractérise par un infiltrat du L.S.D traité sans preuve, par les antituberculeux et régressif en 6 semaines. A la suite de cette pneumopathie, le malade a présenté une parésie brachiale droite transitoire. En 1970, nouvelle pneumopathie et découverte de l'hyper-éosinophilie, traitée par la PIPERAZINE. ...

En 1971, première poussée de bronchite asthmatiforme.

Dans le service, le malade présente une discrète asthénie, sa température est à 37°5 et il tousse un peu. La radiographie pulmonaire montre 2 plages infiltratives, nuageuses, avec bronchogramme aérien, dans les segments apicaux des 2 lobes du poumon gauche. L'éosinophilie est à 13% et la vitesse de sédimentation (V.S.) à 58%.

Les bilans bactériologique, parasitologique et immunologique sont négatifs, de même que la recherche d'une vascularite allergique (biopsie musculaire). Tous les symptômes disparaissent avec un traitement antibiotique et corticoïde qui sera rapidement arrêté.

3 mois plus tard, le même tableau clinique se reproduit, avec une pneumopathie développée dans le territoire de la lingula et une hyper-éosinophilie. Un traitement corticoïde, isolé, est entrepris ; l'image radiologique devient normale en une semaine.

Un traitement d'entretien est poursuivi depuis 4 ans par 2 à 4 mg de Méthylprednisone quotidiens sans récurrence. Toute tentative d'arrêt du traitement s'accompagne de la réapparition de manifestations asthmatiques et d'une remontée du taux des éosinophiles sanguins.

CAS N° 2 : BOY ... 7305829

Il s'agit d'une femme de 37 ans qui présente des antécédents familiaux d'asthme et personnels d'eczéma. Les premières manifestations respiratoires sont apparues en 1966 sous forme d'une pneumopathie dyspnéisante pour laquelle le diagnostic de granulomatose exogène a été porté (poumon de fermier, la malade étant agricultrice), sans preuve biologique. Sous corticothérapie au long cours, l'évolution est favorable, en dehors des crises d'asthme intermittentes.

En 1973 une tentative de sevrage en cortisone se solde par la réapparition de la pneumopathie en deux foyers des lobes supérieur et inférieur droits. La dyspnée est intense avec toux et sibilances diffuses ; la malade est très asthénique avec amaigrissement de 8 Kilos. C'est alors qu'est découverte une éosinophilie à 34% (4500/mm³).

Le bilan hospitalier (Unité 91) négatif, n'est réalisé qu'après la reprise de la corticothérapie. Celle-ci devra être maintenue en raison de la persistance de crises d'asthme, sans récurrence des pneumopathies.

CAS N° 3 : BRE ... 4417

Cet homme, cultivateur de 30 ans, est hospitalisé en 1957 pour le bilan d'une image anormale découverte à l'occasion d'une toux persistante avec fièvre. Des opacités nodulo-infiltratives assez denses, sans excavation, siègent dans le lobe supérieur gauche (L.S.G)

...

et le sommet de FOWLER gauche (photo 1), ainsi que de petites nodulations dans le L.S.D et le lobe inférieur droit (L.I.D). La température à 37°5 et la V.S. à 45% font évoquer une tuberculose.

Cependant, la cuti négative, l'absence de bacilles de KOCH à l'examen direct (puis aux cultures) et surtout l'existence d'une leucocytose à 38 000/mm³ avec 60% d'éosinophiles, remettent en cause le diagnostic. L'examen parasitologique des selles est négatif, le myélogramme ne montre pas de formes cellulaires anormales.

Un traitement par la Prednisone (30 mg) est entrepris. Au cinquième jour, l'amélioration clinique, radiologique et biologique est déjà considérable. Au dixième jour, tout est rentré dans l'ordre. Le malade n'a pas été revu.

CAS N° 4 : BUD ... 7403878

Cette femme de 40 ans qui travaille dans la confection à domicile, a des antécédents très précis de rhinite allergique. De plus, elle a présenté un an avant son hospitalisation, une hémiparésie droite, avec troubles vasomoteurs, spontanément régressive. Elle est hospitalisée (Unité 80) pour l'apparition, depuis quelques semaines, d'une baisse de l'état général avec amaigrissement de 5 Kilos, d'un état subfébrile et de douleurs thoraciques avec toux importante.

...

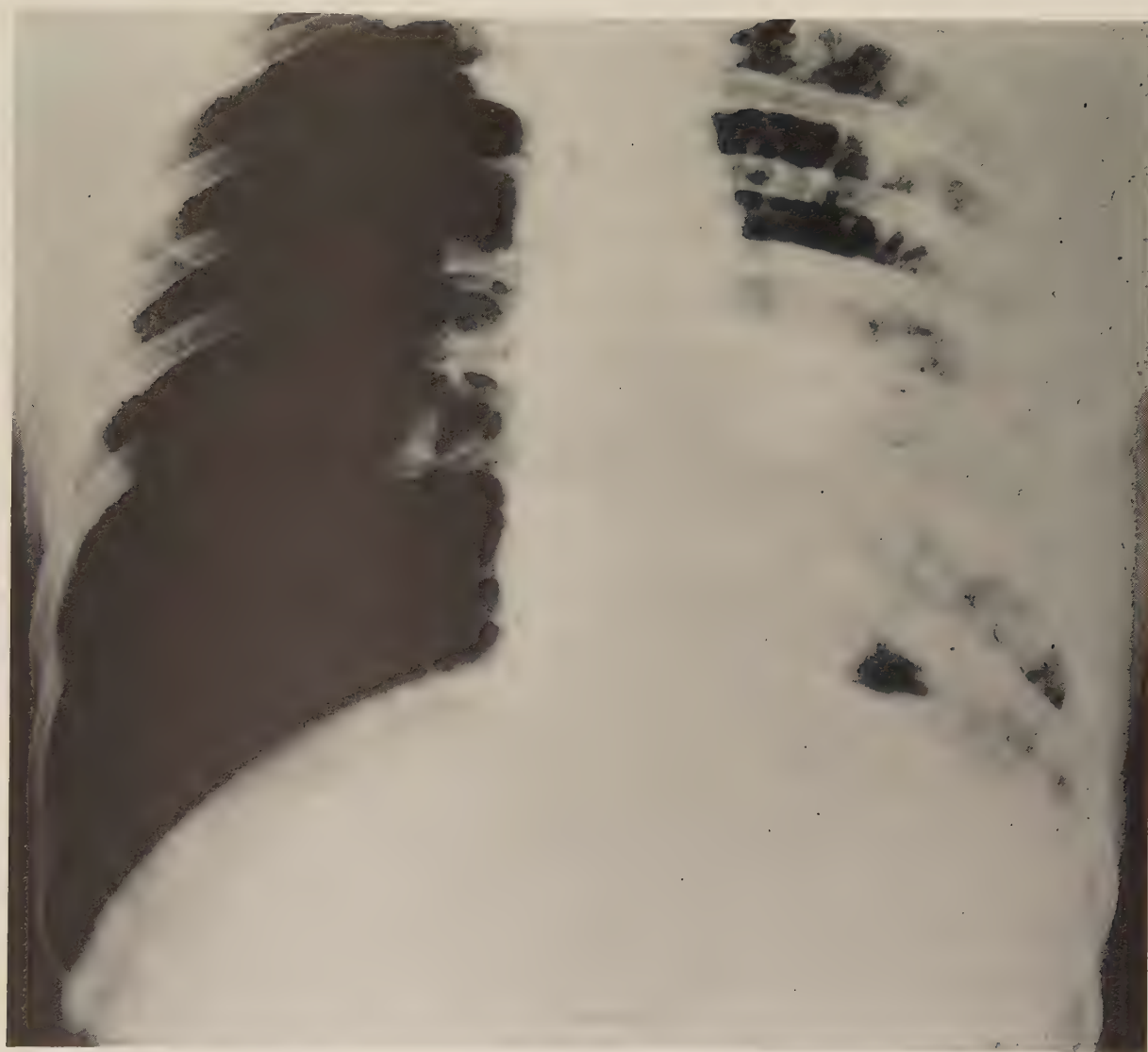


Photo 1 BRE... 02.05.1957

Réticulonodulations diffusées du poumon gauche

Les radiographies pulmonaires ont montré des images anormales, migratrices et résistantes à l'antibiothérapie et l'examen de sang une éosinophilie à 20% (1200/mm³).

Dans le service, on observe 3 zones d'infiltration floconneuse, périphériques, dans les lobes supérieur et inférieur droits et le L.S.G.

Les bilans bactériologique, parasitologique sont normaux, de même que la fibroscopie et les biopsies bronchiques. Cependant, la V.S. est à 65% alors que les tests d'auto-immunisation sont négatifs. Il existe une élévation du taux des immuno-globulines G. et E. Les tests allergiques sont négatifs.

Le traitement corticoïde établi en ambulatoire est poursuivi 1 an. 6 mois après son interruption, l'éosinophilie remonte à 15% sans récurrence des pneumopathies. Depuis 3 ans la malade reçoit 1 mg de Synacthène retard tous les mois sans autre symptômes que ceux de la rhinite persistante.

CAS N° 5 : CHAN ... 7102452

Chez cette ouvrière de 39 ans sans antécédents extra respiratoires, les épisodes de pneumopathies ont commencé en 1959 puis se sont renouvelés en 1969 et 1970 dans des territoires différents.

Elle est admise dans le service (Unité 80) en Avril 1971 en raison d'une pneumopathie trainante (Photo 2), bisegmentaire du L.S.D avec atteinte de

l'état général et toux importante. L'éosinophilie est à 15% (1700/mm³) et la V.S. à 54%. Le bilan étiologique est négatif.

Après échec de l'antibiothérapie, l'adjonction de corticoïdes permet d'obtenir une régression partielle de l'image. A l'arrêt de cette corticothérapie la température remonte à 38°5. On réalise alors une bronchographie lipiodolée qui objective des bronchectasies proximales localisées dans les deux segments atteints (Photo 2b). Le bilan d'aspergillose est négatif.

3 ans plus tard, alors que le traitement corticoïde a été interrompu par la malade, les pneumopathies se renouvellent avec 2 foyers dans le L.S.D. et le L.I.D (Photo 2 c), avec éosinophilie et manifestations asthmatiques (les immunoglobulines E sont élevées). Le traitement est donc repris puis entretenu pendant 15 mois par des doses faibles (4 mg de Méthyl-prednisone), sans nouvelle atteinte parenchymateuse pulmonaire mais avec persistance d'un asthme de type pollinique.

CAS N° 6 : CHAR ... 7306585

Il s'agit d'un homme de 26 ans qui ne présente dans ses antécédents, qu'une primo infection tuberculeuse banale dans l'enfance.

Il est hospitalisé (Unité 91) en 1973 pour une baisse persistante de l'état général avec amaigrissement de 7 Kilos en quatre mois.

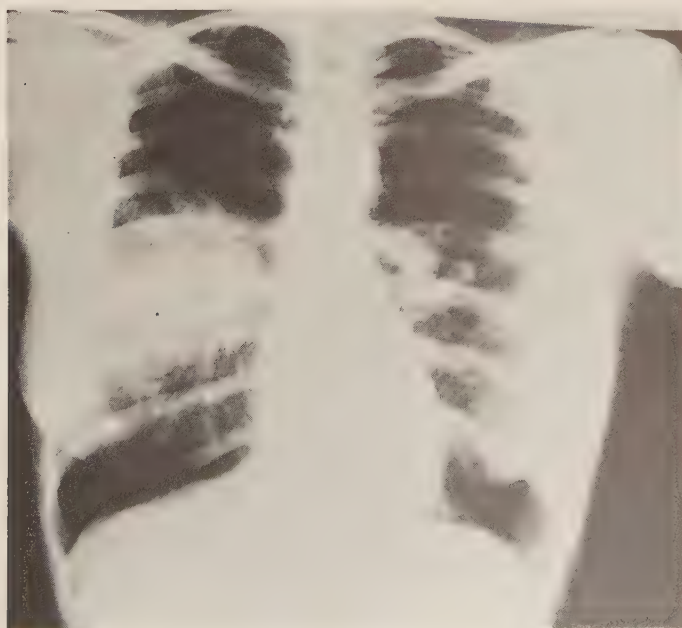


Photos 2 CHAN...

a) 26.04.1971 Pneumopathie du L.S.D.



b) 23.05.1971 Bronchographie lipiodolée :
bronchiectasies localisées



c) 11.04.1975 Pneumopathie des L.S.D. et L.I.D.

Malgré l'existence de deux opacités denses dans le segment dorsal du L.S.G et la pyramide basale du même côté, il ne se plaint d'aucun symptôme respiratoire et reste apyrétique. Par contre, il existe des douleurs abdominales diffuses, spontanées et provoquées, sans trouble du transit.

L'aspect radiologique avec bronchogramme aérien et la cuti très positive font instituer un traitement anti-tuberculeux pendant 4 mois, qui sera inefficace. C'est alors que l'on découvre l'éosinophilie à 20% dont le bilan étiologique est négatif. Une corticothérapie à faibles doses (12 mg de Triamcinolone) est entreprise en ambulatoire et 1 mois plus tard, la radiographie pulmonaire ainsi que la numération globulaire sont normales et les troubles digestifs ont disparu. Le traitement est alors interrompu et au bout d'un mois, les mêmes troubles réapparaissent dans les mêmes territoires. La reprise du traitement aux mêmes doses entraîne à nouveau la cédation des symptômes. Cependant, lorsque l'on baisse la posologie à 8 puis à 6 mg, l'image radiologique réapparaît avec éosinophilie mais sans troubles digestifs. Le malade est perdu de vue après 30 mois de surveillance sans récidence. On a récemment pu apprendre qu'il a interrompu son traitement sans inconvénient.

CAS N° 7 : CHE ... 7600412

Chez cette femme de 27 ans sans antécédent, une première pneumopathie bilatérale fébrile, résolutive sous antibiotiques et corticoïdes, s'est manifestée en 1971. Elle est hospitalisée (Unité 91) en Janvier 1976 dans un tableau inquiétant avec atteinte de l'état général, toux et dyspnée au moindre effort. La radiographie pulmonaire avec des images nodulo-infiltratives bilatérales diffuses est impressionnante (Photo 3 a,b). Le bronchogramme aérien confirme la liberté des troncs bronchiques. Il n'y a pas de fièvre. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre un syndrome restrictif (Capacité Vitale à 44% de la normale) pur avec hypoxie (63 mmHg) au repos et désaturation d'effort en hypocapnie ; la DLCO est normale.

Le bilan biologique révèle 22300 leucocytes par mm³ dont 46% d'éosinophiles, une hyper-gammaglobulinémie et une sérologie rhumatismale positive (Latex 1/1280 Waaler-Rose 1/32). Les recherches de précipitines aspergillaires et d'une granulomatose exogène sont négatives. L'existence de minimes altérations biologiques hépatiques fait pratiquer une ponction biopsie du foie qui ne montre pas d'infiltration éosinophilique, mais un aspect de ballonisation avec clarification du cytoplasme des hépatocytes, sans infiltration cellulaire périportale. On ne peut donc pas parler d'hépatite active. Il n'y a pas d'antigène Australia.

Une corticothérapie est instituée à la dose de 40 mg. de Prednisone par jour. L'éosinophilie disparaît complètement en 48 heures et la radiographie s'améliore simultanément pour se normaliser en 1 semaine (Photo 3c) La malade sera revue 2 mois plus tard alors qu'elle prend 4 mg de Prednisone par jour. Radiographie et numération sont normales. Il n'y a plus de restriction ventilatoire ni d'hypoxie mais il persiste une discrète désaturation d'effort.

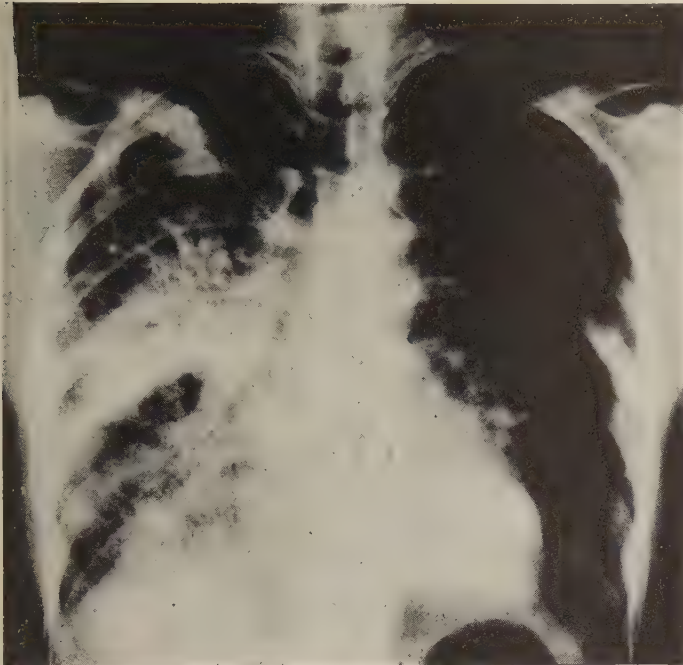
CAS N° 8 : DOU ... 7600021

Il s'agit d'une femme de 28 ans adressée dans le service (Unité 80) pour suspicion de tuberculose, évoquée en raison de l'existence d'un infiltrat biapical, peu dense et limité, dépisté à l'occasion d'une baisse de l'état général depuis 6 mois.

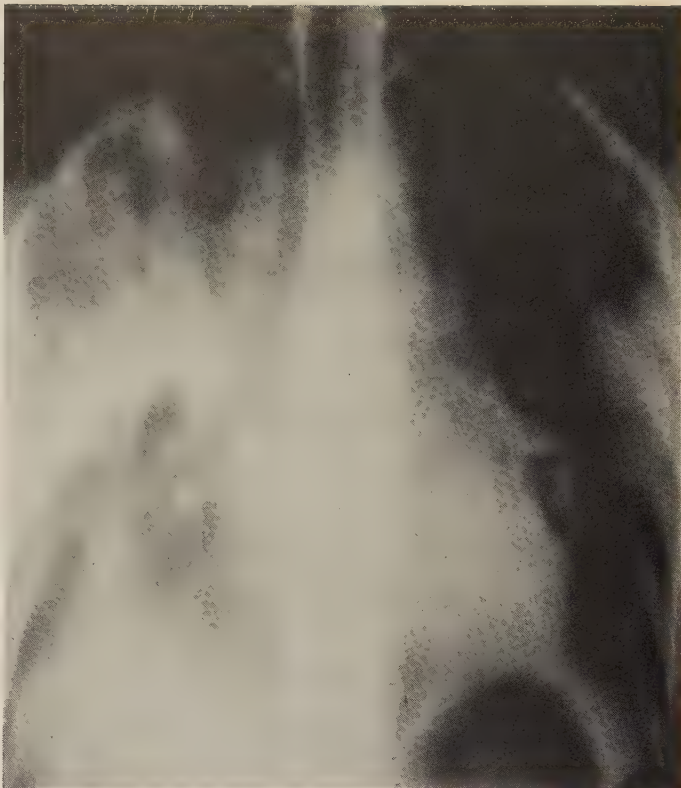
A l'entrée dans le service 15 jours plus tard, l'asthénie est intense avec amaigrissement de 5 Kilos, il n'y a ni fièvre, ni symptôme respiratoire. Les images radiographiques se sont accentuées et l'examen découvre des micropolyadénopathies diffuses, dures, mobiles, indolores et une splénomégalie à un travers de main.

La cuti est à peine positive. Le bilan biologique met en évidence 12700 leucocytes / mm³ dont 47% d'éosinophiles, un syndrome inflammatoire intense (V.S à 45%, hyposidérémie et hypergammaglobulinémie à 28%). Le myélogramme retrouve l'éosinophilie (25%) ainsi

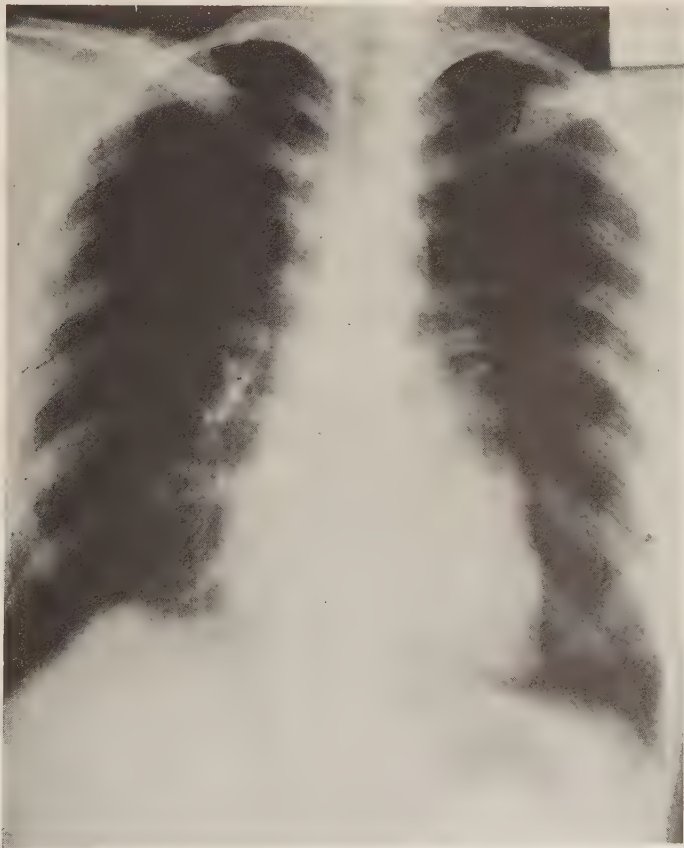
Photo 3 CHE. . .
Réticulonodulation bilatérale prédominant à droite



a) radio simple le 19.01.1976



b) tomographie de face le même jour



c) radio le 26.01.76 après 5 jours de traitement

qu'une plasmocytose de type réactionnelle. La biopsie ganglionnaire est interprétée comme une inflammation subaigue majeure sans spécificité.

On instaure une corticothérapie à fortes doses (80 mg quotidiens de Prednisone). En 3 jours, l'éosinophilie a disparu et la radiographie s'améliore. Au 6ème jour, elle est normale et on ne perçoit plus ni la rate ni les adénopathies. Cependant, l'évolution ultérieure est mal contrôlée puisque bientôt la splénomégalie et les adénopathies réapparaissent avec éosinophilie à 1000/mm³, qui obligent à augmenter les doses de corticoïdes.

Neuf mois plus tard, l'aggravation de l'état général et la persistance de l'atteinte des organes hématopoïétiques nous incite à confier la malade au service d'hématologie (Pr. REVOL) où de nouveaux prélèvements permettent d'affirmer l'existence d'un sarcome à lymphocytes T. Malgré une chimiothérapie lourde, la malade décèdera en quelques mois.

Cette observation est intéressante à la lumière des travaux récents sur les facteurs de l'éosinophilotactisme. Il faut souligner que, sous corticothérapie importante, jamais l'éosinophilie ni les infiltrats pulmonaires ne sont réapparus alors que d'emblée, le diagnostic de sarcome ganglionnaire était possible.

CAS N° 9 : GRE ... 7403455

Cette malade de 44 ans, d'origine italienne, a présenté en 1956, 1965 et 1973 3 poussées de rhumatisme inflammatoire polyarticulaire touchant les petites et moyennes articulations. En Mai 1974, elle présente un tableau de pneumopathie fébrile de la base droite qui, sous antibiotiques, diffuse au lobe supérieur et s'accompagne d'une éosinophilie à 12% avec 10800 globules blancs.

La malade est mutée dans le service (Unité 80) après 1 mois d'évolution. A l'entrée, l'asthénie est intense avec prostration, température à 38°, toux sèche importante et discrète dyspnée d'effort. Il existe un souffle tubaire à la base droite et la radiographie objective 5 foyers périphériques, très denses et homogènes, avec bronchogramme aérien siégeant dans les 2 lobes inférieurs et le lobe supérieur droit (Photos 4)

La V.S. est à 65% avec hyposidérémie mais sans hypergammaglobulinémie. Fibroscopie et biopsies bronchiques sont sans particularité, les bilans parasitaire, immunologique et bactériologique sont négatifs.

La corticothérapie est instituée (associée à une antibiothérapie à large spectre) sous forme de perfusions de 200 mg d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone. Très rapidement, l'état général s'améliore, l'éosinophilie se normalise en 5 jours et la radiographie en 13 jours.



a)



b)

Photos 4 GRE... 09.05.1974

Tomographies de face (a) et de profil (b)

Foyers de pneumopathies dissiminés
dans les 2 champs pulmonaires

La corticothérapie est poursuivie 1 an.
12 mois après son interruption, la malade reste asymptomatique.

CAS N° 10 : LAU ... 7608657

Il s'agit d'un homme de 68 ans qui présente depuis plusieurs années une diarrhée intermittente avec douleurs abdominales pour lesquelles le diagnostic de colopathie fonctionnelle avait été porté.. Les signes respiratoires sont apparus en 1975 sous forme d'une dyspnée paroxystique sibillante. Les tests allergiques auraient été positifs et le malade a été soumis sans succès à une désensibilisation prolongée aux plumes et poussières.

Il est hospitalisé dans le service (Unité 80) en Novembre 1976, pour une dyspnée croissante au moindre effort, sans sifflements, une fièvre à 38°-39°, rebelle au traitement antibiotique et une atteinte massive de l'état général avec amaigrissement de 15 Kilos en 4 mois. Les troubles digestifs sont réapparus sous forme de douleurs sus-ombilicales intenses (antécédents ulcéreux précis mais gastroscopie dans le service, normale) et d'une diarrhée faite de 4 à 6 selles par jour, liquides. Le bilan à la recherche d'une malabsorption n'a montré qu'une diminution du taux des folates sériques et intraérythrocytaires mais il n'a été réalisé qu'après le début de la corticothérapie.

...

La radiographie pulmonaire montre des opacités nodulo-infiltratives étendues des 2 lobes inférieurs avec bronchogramme aérien. La fibroscopie et les biopsies bronchiques sont normales et permettent d'éliminer une lymphangite néoplasique un moment évoquée.

Le bilan biologique met en évidence un syndrome inflammatoire intense (V.S. à 60%, hyposidérémie et hypergammaglobulinémie à 33%). La numération globulaire montre un hyperleucocytose à 17000/mm³ dont 48% d'éosinophiles, proportion retrouvée au myélogramme qui note de plus une discrète réaction lympho-plasmocytaire. L'exploration fonctionnelle respiratoire révèle un léger trouble ventilatoire obstructif avec trouble du transfert du CO (DLCO/VA = 3,54) et une hypoxie à 63 mmHg avec resaturation d'effort en normocapnie.

Les différents bilans étiologiques sont négatifs mais la sérologie rhumatismale est positive (Latex positif au 1/320 et Waaler-Rose au 1/32) et le taux des anticorps antimitochondries est à 30.

En raison de la gravité du tableau clinique, la corticothérapie est rapidement instituée (80 mg de Méthyl-Prednisone quotidiens). Son effet est spectaculaire : normalisation thermique immédiate, amélioration en quelques jours de l'état général et disparition des signes digestifs et respiratoires. L'éosinophilie se normalise en 1 semaine (26% au 2^o jour, 8% le 5^o jour, 1% le 7^o). L'image radiologique s'améliore le 4^o jour et redevient normale le 10^o jour.

La corticothérapie est rapidement diminuée puis entretenue par les corticoïdes retard (acétate de Méthyl-Prednisone 40 mg tous les 10 jours) en raison des antécédents ulcéreux. La rétrocession des troubles reste totale après 10 mois de traitement.

CAS N° 11 : PAT ... 7405156

Chez cette malade de 20 ans, les troubles ont débuté en Mars 1974 sous forme d'un asthme d'emblée grave et corticodépendant. Nous l'avons prise en charge 3 mois plus tard (Unité 80) pour établir un traitement de fond. Il existe des stigmates d'atopie (antécédents familiaux et personnels de conjonctivite allergique, de toux spasmodique et d'eczéma aux colorants). Les tests allergiques montrent une polysensibilisation modérée pour les poils, les plumes et les poussières de maison. Un facteur infectieux intervient également. A cette époque la radiographie et la numération globulaire sont normales mais il existe de très nombreux éosinophiles dans les crachats. La scène clinique se modifie 6 mois plus tard : alors que les crises d'asthme ont disparu des pneumopathies peu fébriles, migratrices et récidivantes dans des territoires différents se manifestent (4 épisodes en 3 mois) (Photos 5a,b).

L'éosinophilie est retrouvée à 48%. Les images radiologiques se nettoient très rapidement sous l'effet des corticoïdes.

...



Photos 5 PAT...

a) 25.02.75 Migration des images radiologiques



b) 25.03.75 Modification du volume cardiaque

Elle est réhospitalisée dans le service en Avril 1975 pour une toux très importante avec sibilances bronchiques associées à des râles crépitants alvéolaires et une atteinte massive de l'état général. La radiographie thoracique objective 4 foyers de pneumopathies de densité et de topographie très rapidement variables, ainsi qu'une discrète réaction pleurale gauche. L'examen permet en outre de dépister des symptômes extra-respiratoires :

- névrite S1 confirmée par l'électromyogramme
- augmentation transitoire du volume cardiaque
- douleurs abdominales diffuses.

L'ensemble des troubles évoque bien évidemment une vascularité allergique de type périartérite noueuse. Les biopsies de nerf, de muscle et de peau ne confirment pas cette hypothèse (elles ne permettent pas de l'infirmement totalement non plus).

Sous corticothérapie, les troubles vont rapidement s'estomper. L'évolution depuis 2 ans laisse persister des crises d'asthme intermittentes à commande infectieuse prépondérante, sans récurrence des pneumopathies, mais avec une éosinophilie sanguine entre 5 et 10% pour une leucocytose normale.

CAS N° 12 : PIZ ... 7508664

Cette malade de 57 ans, d'origine italienne, présente depuis 1972 des épisodes de bronchite asthmatiforme isolée.

Il n'y a pas d'argument clinique en faveur d'une atopie. 2 ans plus tard, apparaissent des infiltrats pulmonaires multiples et migrants dans un tableau fébrile, dyspnéique et de grande asthénie. L'éosinophilie est à 43%, les bilans bactériologique, parasitologique et immunologique sont négatifs. La biopsie musculaire est normale. A signaler qu'il existe également des douleurs abdominales.

Sous corticoïdes et antibiotiques, les troubles disparaissent rapidement. La malade est hospitalisée dans le service (Unité 80). Un an plus tard, en Décembre 1975, pour la réapparition des mêmes symptômes : dyspnée avec ronchus et sibilances importants, toux, asthénie et amaigrissement de 5 Kilos en 1 mois et fièvre en plateau à 38°5. Radiologiquement il existe deux infiltrats périphériques dans les deux lobes supérieurs.

Au point de vue biologique : V.S = 62%, hyposidérémie, hyperalpha 2 et hypergammaglobulinémie. Leucocytose à 26300 dont 68% d'éosinophiles. Le bilan immunologique met en évidence la présence d'anticorps anti DNA au taux de 1/256. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre un discret trouble ventilatoire restrictif avec DLCO/VA à peine diminuée, hypoxie (65 mmHg) non modifiée à l'effort et alcalose respiratoire compensée par hyperventilation chronique. Le reste du bilan est négatif.

Sous corticothérapie (Méthyl-Prednisone 40 mg par jour) tous les paramètres cliniques, biologiques et radiologiques se normalisent en 1 à 10 jours. L'éosinophilie est à 4% le 4^e jour.

L'évolution ultérieure confirme la nécessité d'une corticothérapie continue car chaque fois que le sevrage a été tenté des troubles sont réapparus sous forme de bronchites asthmatiformes avec éosinophilie à 10-12% et troubles digestifs associant douleurs abdominales et diarrhée. Les pneumopathies n'ont jamais récidivées.

CAS N° 13 TRI ... 7604964

Homme de 56 ans sans antécédents particuliers. Les troubles ont débuté en Mai 1976 par une dyspnée d'effort croissante avec pneumopathie du L.I.G résistante à l'antibiothérapie. L'aggravation des troubles fonctionnels, la persistance de la température autour de 38°5 avec asthénie et amaigrissement rapide, la progression des images radiologiques vers le L.S.G conduisent à l'hospitalisation du malade dans le service (Unité 80).

Il existe alors deux foyers de pneumopathie dans les deux lobes supérieurs alors que le foyer du L.I.G se nettoie. A l'auscultation, il existe des râles crépitants diffus et intenses. La fibroscopie et les biopsies bronchiques sont normales. D'ailleurs, on visualise bien le bronchogramme aérien.

...

Le bilan fonctionnel respiratoire objective un trouble ventilatoire restrictif avec baisse modérée du rapport DLCO/VA et hypoxie à 55 mmHg avec désaturation d'effort en hypocapnie, tableau comparable à celui qu'on observe au cours des pneumopathies interstitielles à évolution fibrosante. Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire avec hyperfibrinémie sans hypergammaglobulinémie. La leucocytose est 10600/mm³ dont 5% d'éosinophiles (elle a précédemment été notée à 10%). Le bilan étiologique est négatif.

La corticothérapie rapidement prescrite manifeste à nouveau son efficacité spectaculaire avec nettoyage radiologique en 10 jours. Le traitement d'entretien est poursuivi pendant 5 mois puis arrêté. 6 mois plus tard, le malade est asymptomatique, l'éosinophilie ne dépasse pas 400/mm³.

CAS N° 14 GUI ... 7704577

Cet homme de 37 ans présente des manifestations respiratoires depuis l'âge de 19 ans, sous forme de crises d'asthme apparues dans les suites d'un premier épisode de pneumopathie bilatérale ayant évolué pendant plus d'un mois en 1959. Il ne sera hospitalisé qu'en Mai 1977 pour une aggravation de l'état respiratoire au cours d'une pneumopathie du segment de Fowler (Unité 91).

Entre 1959 et 1977 il a présenté 3 pneumopathies spontanément régressives du L.S.D. en 1964,

de la lingula en 1965 et sous forme d'opacités pomme-lées bilatérales en 1972.

L'asthme est invalidant mais non encore corticodépendant. Le terrain atopique est certain avec rhinite et conjonctivite précédant les crises. Les tests allergiques cutanés montrent une polysensibilisation très importante pour les poussières, ambrosia, graminée et poils de chat. Celle-ci est confirmée par le dosage des Ig E spécifiques qui révèle un taux très élevé pour g6 et wI, moindre pour w2 et eI, plus discret pour hI et h2, w5 et w6. Le taux global des Ig E est à 1815 UI/ml. Cependant, l'emploi du Lomudal et une désensibilisation de plusieurs années sont restés de peu d'efficacité.

Dans le service, après une phase fébrile, le malade devient spontanément apyrétique. La dyspnée obstructive est permanente mais l'intensité majeure du trouble ventilatoire en spirométrie s'explique probablement en partie par un facteur mécanique de dyskinésie trachéo-bronchique associée.

La radiographie pulmonaire confirme le caractère migrateur des images infiltratives avec nettoyage spontané incomplet du foyer du Fowler G. et apparition d'images de même aspect dans les deux lobes supérieurs.

Au point de vue biologique : la V.S. est à 58% sans autre stigmate d'inflammation. La numération globulaire montre une leucocytose à 6500 dont 25% d'éosinophiles.

...

Le reste du bilan est négatif.

Sous traitement corticoïde, seule l'éosinophilie est très rapidement normalisée mais les images radiologiques, après s'être améliorées en 3 jours, ne disparaissent qu'en 12 jours et il persiste une discrète séquelle dans le L.S.G. Les tests spirométriques restent très perturbés (V.E.M.S à 1 litre), mais l'amélioration subjective est très importante. La corticothérapie est rapidement diminuée. Sous 10 mg de Prednisone, l'éosinophilie remonte à 14% sans modification radiologique nouvelle. Quelques semaines après l'arrêt du traitement, on observe une récurrence très importante de la pneumopathie du L.S.D avec éosinophilie à 15%.

CHAPITRE II

SYNTHESE

Dans la mesure où chacune de nos observations ne correspond pas à une étiologie connue de pneumopathies éosinophiliques, il nous a paru justifié de regrouper ces 14 cas afin de mieux dégager, si possible, les profils clinique, radiologique, biologique, évolutif et thérapeutique de notre série.

A - LES SIGNES CLINIQUES

TABLEAU I

1 - Le contexte étiologique

a) Sexe

8 femmes et 6 hommes composent notre échantillon. Cette répartition ne recoupe pas celles de CARRINGTON (6) et de PEPYS (37) qui font état d'une très forte prépondérance féminine.

b) L'âge moyen est de 40,4 ans avec des extrêmes allant de 20 à 68 ans.

c) Le nombre de pneumopathies survenues avant l'hospitalisation dans le service est très variable. Nous n'avons retenu que celles qui ont été authentifiées par la prise de clichés radiographiques et/ou certifiées par le médecin traitant.

Chez les 8 malades hospitalisés à l'occasion du premier épisode, à défaut du caractère récidivant, nous avons pu dans chaque cas affirmer la notion de migration et/ou de progression des images radiologiques.

d) Le mode d'apparition des pneumopathies est variable. Il ne revêt jamais un caractère d'urgence ni même l'aspect d'une pneumopathie bactérienne ou virale aigüe. Le plus souvent, l'installation des symptômes est progressive, sub-aigüe, associant à des degrés divers les signes pulmonaires et généraux.

2 - Les signes généraux

a) L'asthénie est pratiquement constante, souvent très intense avec amaigrissement pouvant atteindre plusieurs kilos par mois. Dans 2 cas (obs.6 et 8) ce fut le symptôme révélateur.

b) La fièvre est inconstante. Parfois, la température est normale (obs.2,6,7,8 et 11), ailleurs, elle est élevée mais ne dépasse pas 39° et peut revêtir les aspects d'un fébricule persistant (obs.1,3,4), d'un clocher initial (obs.14) ou encore d'une fièvre en plateau (obs.5,9,12 et 13). L'antibiothérapie instituée n'a modifié en rien l'évolution et notamment la courbe thermique.

3 - Les signes respiratoires

Ils sont bien évidemment le plus souvent au premier plan et révélateurs. Cependant, ils sont totalement absents dans les observations 6 et 8.

a) La toux est notée 10 fois, souvent importante, soit isolée, sèche et quinteuse, soit intriquée dans un tableau de bronchite asthmatiforme.

b) La Dyspnée existe dans 9 de nos cas: Son type et son intensité sont variables, obligeant parfois à instaurer une corticothérapie urgente et à haute dose (ce qui peut fausser les résultats du bilan biologique). Sa signification physiopathologique n'est pas univoque. TABLEAU II

Dans 3 cas, il s'agissait d'une dyspnée d'effort non obstructive, d'intensité croissante, limitant considérablement, après quelques semaines d'évolution, les activités du sujet : obs. 7, 9 et 13. Deux de ces malades ont subi une exploration fonctionnelle complète. Il existait chez eux un syndrome restrictif avec hypoxie de repos, désaturation d'effort en hypocapnie et dans le cas n°13 un abaissement de la capacité de diffusion du CO. Ce profil fonctionnel est comparable à celui que l'on observe dans les pneumopathies interstitielles diffuses. Après 1 mois de corticothérapie, on observe dans les 2 cas une normalisation des données spirométriques mais la persistance d'une alcalose respiratoire compensée par hyperventilation chronique et d'une désaturation

d'effort modérée.

Dans 6 cas (obs.1,2,10,11,12,14) la dyspnée, sur un fond permanent est paroxystique, obstructive et sifflante, réalisant soit un asthme franc, soit un tableau de bronchite asthmatiforme (obs.1,2,10,12). Les modalités évolutives de ces manifestations asthmatiques sont variées :

- dans les cas 12 et 14, elles n'apparaissent qu'après le début des pneumopathies et persisteront par la suite, condamnant le malade à une corticothérapie au long cours.
- dans le cas n°11, l'asthme, d'emblée grave, préexiste aux pneumopathies, disparaît lors de leur survenue, puis réapparaît.
- pour les malades 10 et 12 l'asthme précède les pneumopathies, les accompagne et évoluera parallèlement à l'éosinophilie sans que pour autant les manifestations parenchymateuses pulmonaires réapparaissent.

Le profil fonctionnel est celui d'un syndrome obstructif avec, le plus souvent, resaturation d'effort.

c) L'expectoration est, le plus souvent, discrète et purement muqueuse. Nous n'avons jamais observé d'hémoptysie.

d) Des douleurs thoraciques n'ont été notées que dans un cas.

e) L'auscultation montre le plus souvent des râles bronchiques chez les sujets obstructifs et parfois des crépitants alvéolaires dans le territoire des pneumopathies.

4 - Les atteintes extra-respiratoires

Des manifestations extra-respiratoires ont été retrouvées chez 8 de nos malades. Il s'agit parfois de faits cliniques anciens ou tout au moins survenus à distance des manifestations pulmonaires. Cependant, leur caractère toujours inflammatoire et régressif, c'est à dire du même type que les atteintes respiratoires, nous a paru suffisant pour les mettre en exergue et les regrouper. A notre sens, il ne s'agit pas d'une simple coïncidence mais de l'expression d'un même conflit (probablement immunologique) dont le point d'impact pulmonaire serait prédominant ou tout au moins, de l'expression d'un même "terrain".

Si la littérature est riche de documents concernant des maladies pluriviscérales avec hyper-éosinophilie sanguine (qu'on les nomme "Syndromes hyper-éosinophiliques" comme W.R. HARDY (19) ou "collagénoses éosinophiliques" comme L.E. PIERCE (38) par exemple), il est rare que des faits aussi précis soient décrits dans le cadre des pneumopathies éosinophiliques idiopathiques. Cela tient peut être aux imprécisions et ambiguïtés cliniques et anatomo-pathologiques qui demeurent à propos de ce cadre nosologique (cf. Chapitre III).

En tout cas CARRINGTON (6) dans une publication qui se rapproche de la notre, ne fait pas état d'atteintes pluriviscérales et seul, à notre connaissance, REEDER (39) présentait dès 1952 de tels faits mais sans les démarquer nettement des vascularites allergiques.

Dans notre série, les faits cliniques sont les suivants :

- 3 malades ont des antécédents précis : une monoparésie droite régressive survenue dans le décours du premier épisode pulmonaire dans l'observation n°I ; une hémiparésie droite avec troubles vasomoteurs des extrémités un an avant l'hospitalisation dans l'observation n°4 ; 3 poussées de rhumatisme inflammatoire poly-articulaire en 1956, 1965, et 1973 dans l'observation n°9.
- 6 malades présentent, au moment de l'hospitalisation, des troubles extra-respiratoires associés aux pneumopathies (obs. 6, 7, 8, 10, 11, 12). Dans le cas n°11, on note 3 manifestations de ce type :

. Les troubles digestifs consistent en des douleurs abdominales spontanées et provoquées à type plutôt de crampes généralement diffuses, sans défense pariétale. Il s'associe assez rapidement des troubles du transit avec diarrhée pouvant être intense (obs. n°10). Dans ce dernier cas, un bilan biologique de l'absorption digestive a pu être réalisé qui a mis en évidence un déficit en folates et une augmentation des phosphatases alcalines. Cela suggère une atteinte iléale basse.

Encore faut-il rappeler que ces tests n'ont été effectués qu'après le début du traitement corticoïde que nécessitait l'état respiratoire et alors que les troubles digestifs s'étaient amendés. Ces manifestations sont tout à fait comparables à ce que décrit BOGOMOLETZ (3) à propos des gastro-entérites à éosinophiles.

. Une mononévrite SI confirmée par électromyogramme a été observée dans l'observation n°II.

. Chez la même malade, nous avons noté une augmentation transitoire du volume cardiaque et un trouble rythmique paroxystique. Sont-ils des arguments suffisants pour affirmer une localisation cardiaque de la maladie ?

. Dans l'observation n°7 la découverte de minimes altérations biologiques hépatiques avec hépatomégalie a conduit à pratiquer une ponction biopsie du foie. Son interprétation physiopathologique est discutable.

. Enfin, la signification des adénopathies et de la splénomégalie dans le cas n°8 est toute différente puisqu'il s'agissait déjà d'un sarcome à lymphocytes T, fait assez exceptionnel qui nous avait échappé initialement. L'éosinophilie, relève dans ce cas d'un mécanisme désormais connu (cf. chapitre IV).

Nous avons volontairement insisté sur ces manifestations particulières car, par leur fréquence, elles orientent très fortement la démarche étiologique et la recherche du mécanisme physio-pathologique de ces

pneumopathies vers un conflit immunologique et sont un argument de plus pour justifier la corticothérapie. Cette fréquence est d'autant plus remarquable que, à notre connaissance, ces atteintes n'ont jamais été notées avec autant de précision dans ce cadre nosologique.

B - LES SIGNES RADIOLOGIQUES

TABLEAU III

A ce niveau, les faits observés ne recoupent pas ceux décrits par CARRINGTON (6).

Dans notre série, l'aspect le plus souvent rencontré est celui d'opacités infiltratives homogènes assez bien limitées et de formes diverses.

Dans 3 cas, il s'agit d'opacités nodulo-infiltratives pseudo-tuberculeuses et dans un cas, d'un aspect réticulo-nudulaire intéressant les lobes inférieurs.

Les lésions radiologiques siègent indifféremment dans les lobes supérieurs ou inférieurs et dans les différents segments. Elles ne respectent pas une systématisation précise. Une seule fois une discrète réaction pleurale dans le cul de sac costo-diaphragmatique a été notée.

Nous n'avons jamais observé d'adénopathies médiastinales.

Il faut insister sur certains faits radiologiques :

- en tomographie, on visualise toujours un bronchogramme aérien.

- Il existe toujours plusieurs foyers de pneumopathies (au moins 2 et jusqu'à 5 dans notre série). Si l'on élimine l'observation n°7 où l'atteinte est diffuse et bilatérale, nous avons noté 36 localisations différentes pour 13 malades.

- L'évolution spontanée est très capricieuse, parfois rapide.

Sa surveillance permet d'affirmer le caractère souvent progressif mais surtout migrateur de ces pneumopathies. Celui-ci, associé à la notion de récurrence dans des territoires différents nous semble un élément fondamental du diagnostic. L'évolution radiologique sous corticothérapie est toujours favorable et spectaculaire. Dans un cas, la persistance d'une discrète image hétérogène et floue a fait pratiquer une bronchographie lipiodolée. Malgré la découverte de bronchectasies localisées, il n'a pas été mis en évidence de greffe aspergillaire chez cette malade.

Cette description recoupe assez bien les documents présentés par la plupart des auteurs. Seul CARRINGTON a pu observer un aspect qu'il considère comme caractéristique. Dans sa série de 9 malades, il note l'existence d'opacités floconneuse très périphériques dans le manteau pulmonaire qu'il décrit comme la topographie en négatif de l'image radiographique du poumon cardiaque ; les récurrences se font toujours dans les mêmes territoires pour un malade donné.

Dans les cas typiques, l'endoscopie bronchique n'est pas nécessaire. Nous ne l'avons pas systématiquement pratiquée. Elle ne montre d'ailleurs pas d'anomalie notable, tout juste parfois un aspect discrètement inflammatoire plus ou moins localisé. Elle peut, par contre avoir, avec les biopsies qu'elle permet, un intérêt pour le diagnostic différentiel. Les biopsies bronchiques pratiquées chez nos malades ont montré une infiltration inflammatoire du chorion qui n'a ni particularité ni spécificité.

C - LES SIGNES BIOLOGIQUES

TABLEAU IV

1 - La formule leucocytaire

La découverte d'une hyper-éosinophilie en présence de manifestations pulmonaires oriente la recherche étiologique dans un sens précis. C'est à dire que l'établissement de la formule leucocytaire est indispensable devant toute pneumopathie.

Quel est le taux ou mieux, quel est le nombre d'éosinophiles requis pour porter le diagnostic de pneumopathie éosinophilique ? Le problème reste posé en l'absence de séries suffisamment vastes et définies. Certains même, contestent son intérêt puisque, à la suite de CARRINGTON, ils affirment l'existence de pneumopathies éosinophiliques sans éosinophilie sanguine, mais avec infiltration éosinophilique pulmonaire à la

...

biopsie. Nous discuterons plus loin (Chapitre V) ce problème.

Quoiqu'il en soit, la plupart des auteurs et notamment MIDDLETON (32) dans une publication très récente, s'accordent sur un chiffre supérieur à 500/mm³. Nous l'avons retenu avec eux. Dans notre série, l'éosinophilie sanguine va de 530/mm³ à 22800/mm³, avec une moyenne de 6100/mm³. Son importance quantitative est probablement un signe de gravité immédiate, mais apparemment sans valeur pronostique, à long terme. Elle s'accompagne le plus souvent, mais non obligatoirement, d'une hyperleucocytose supérieure à 10 000/mm³.

L'étude du myélogramme, qui reste indispensable au niveau du diagnostic différentiel, n'apporte pas d'éléments décisifs. Sur les lames médullaires, on retrouve l'hyperplasie granulocytaire et éosinophilique, parfois associée à une discrète augmentation du nombre des cellules lymphoplasmocytaires qui témoigne d'une réaction inflammatoire.

Comme nous le verrons, le taux de l'éosinophilie sanguine est un excellent moyen pour suivre l'évolution.

2 - Les signes inflammatoires

TABLEAU V

a) La V.S. : sauf dans un cas (obs.7) elle est nettement élevée : supérieure à 45% et, en moyenne, 53,6%. Elle est un moyen simple et assez fiable

...

de la surveillance de l'efficacité thérapeutique.

b) Une anémie hypochrome est fréquente, toujours discrète (taux d'hémoglobine à 11,7 g/l en moyenne et une seule fois inférieur à 10 g/l).

c) L'électrophorèse est intéressante à considérer :

- la protidémie est toujours située dans des limites normales.
- les Alpha 2 globulines sont élevées, en moyenne 12%.
- les gamma globulines sont à un taux variable, parfois très élevé : supérieur ou égal à 28% dans 5 cas, parfois normal ou discrètement élevé : inférieur ou égal à 23% dans 9 cas.

Sous réserve d'une étude plus approfondie, notamment dans la recherche immunologique et sur de plus grandes séries, il ne semble pas exister de différence importante entre les sujets hypergamma globulinémiques et ceux qui ne le sont pas ou peu. Si le taux des gamma-globulines témoigne de l'intensité du syndrome inflammatoire et si les premiers paraissent présenter une forme sévère, cela n'est ni nécessaire, ni suffisant pour considérer ce taux comme un facteur de mauvais pronostic. De plus, il n'est pas parallèle au taux de l'éosinophilie sanguine.

d) D'autres éléments biologiques peuvent témoigner du syndrome inflammatoire. Ainsi, en est-il

des taux d'haptoglobine, du fer sérique et du fibrinogène qui sont inconstamment modifiés.

3 - Le profil immunologique TABLEAUX IV et VI

Chez tous nos malades (à l'exception de l'observation n°3 qui date de 1957) le bilan biologique a été complété par la recherche de stigmates d'auto-immunisation classiques et pour certains, par le dosage quantitatif des immunoglobulines.

a) Les stigmates d'auto-immunisation

Nous avons systématiquement dosé les anticorps antinucléaires (anticorps homogènes, réticulés et anti DNA), pratiqué la recherche de cellules L.E. dans le sang et les tests de Latex et Waaler-Rose. Tous les sérums ont été repris, à postériori pour les besoins de cette étude, avec étude du clavier immunologique complet habituel (anticorps anti muscles lisses, anti mitochondries, etc...).

3 sérums ont donné des résultats positifs :

- la malade n°7 avait des tests rhumatoïdes positifs
- le malade n°10 avait les mêmes tests positifs et un taux d'anticorps anti-mitochondries à 30.
- la malade n°12 avait des anticorps antinucléaires homogènes positifs au I/256.

Tous les autres dosages sont négatifs.

Notre échantillon est trop petit pour tirer des conclusions valables de ces stigmates d'auto-immunisation. Leur signification est imprécise.

Cependant, il ne nous semble pas s'agir d'une simple coïncidence, d'autant plus que ces 3 malades présentaient des atteintes extra respiratoires et que, globalement, il s'agissait de formes sévères. S'agit-il de cette "atmosphère" auto-immune souvent rencontrée dans de nombreuses maladies pulmonaires dont certains caractères se retrouvent dans les pneumopathies éosinophiliques (pneumopathies interstitielles diffuses à évolution fibrosante, granulomatoses exogènes ...) ? En tout cas, cela s'inscrit bien dans le cadre d'une pathologie immunologique.

b) Dosage des Immunoglobulines

Il est particulièrement intéressant notamment chez les asthmatiques ou les atopiques. Si les taux des Ig A et des Ig M ont toujours été trouvés normaux quand ils ont été dosés, il n'en va pas de même pour les Ig E et les Ig G.

- les Ig G ont été dosées 8 fois. Elles sont élevées chez 3 malades (obs. 1,4 et 12). Il s'agissait chaque fois de malades présentant des atteintes extra-respiratoires mais cela n'implique pas une forme grave ou très éosinophilique. C'étaient aussi des asthmatiques ou des atopiques.
- le dosage des Ig E a été réalisé 8 fois avec un résultat élevé pour les malades 4,5,7,11,12 et 14. Il s'agit :

. 3 fois d'asthmatiques (obs.11,12,14).

...

Chez les autres asthmatiques le dosage, soit n'a pas été effectué, soit est normal (obs. 10).

. 4 fois de malades présentant des signes précis d'atopie :

Rhinite allergique (obs.4)

Tests cutanés positifs (obs.5)

Eczéma professionnel et antécédents familiaux (obs. 11)

Rhinite et conjonctivite avec tests cutanés très positifs (obs.14).

Cette étude immunologique nous paraît importante à prendre en considération. En effet, elle apporte des arguments de poids pour une conception immunologique de ces pneumopathies et permet une approche physio-pathologique du problème qu'elles posent et que les connaissances nouvelles sur la physiologie de l'éosinophilie et la découverte des facteurs de l'éosinophilotactisme (cf. Chapitre IV) commencent à éclairer.

4 - Signalons enfin la normalité dans chaque cas de la fonction rénale jugée sur : protéinurie de 24h, Compte d'Addis, azotémie et créatinémie.

D - EVOLUTION ET TRAITEMENT TABLEAU VII

Plusieurs arguments plaident en faveur de la corticothérapie :

- l'échec de l'antibiothérapie

...

- l'intensité du syndrome inflammatoire sans élément infectieux.
- l'allure évolutive avec son caractère migrateur et récidivant.
- l'atteinte pluriviscérale quand elle existe.
- le contexte immunologique.

Utilisée seule sans antibiothérapie complémentaire, elle se propose un double but :

- la rétrocession de l'accès aigu par un traitement d'attaque dont la posologie doit être adaptée à la sévérité de l'état clinique et biologique.
- la suppression des récidives par un traitement d'entretien à doses minimales.

1 - Le traitement d'attaque

Nous avons le plus souvent utilisé la Méthyl-Prednisone à une posologie variant de 20 à 80 mg par jour, par voie parentérale. L'évolution a été suivie sur les éléments habituels (température, état respiratoire, V.S., numération globulaire, radiographies pulmonaires). Les faits sont colligés dans le tableau VII.

Il met en évidence l'efficacité spectaculaire de cette corticothérapie. Il faut d'ailleurs signaler que tout au moins en ce qui concerne l'éosinophilie, les résultats sont en partie faussés car, au début de notre expérience de cette pathologie, nous n'assurons qu'une surveillance hématologique hebdomadaire.

Les derniers malades observés nous apportent la preuve que l'éosinophilie se normalise en 48 à 72 heures.

Les délais de normalisation s'établissent ainsi :

- V.S. : 8 à 10 jours habituellement
- Leucocytose : 1 semaine et nous avons noté à ce propos que la leucocytose augmente pendant les 2 à 3 premiers jours du traitement alors que l'éosinophilie diminue déjà.
- Eosinophilie : 5 jours en moyenne avec la restriction notée ci-dessus.
- Radiographie pulmonaire : amélioration sensible en 3 à 4 jours et normalisation en 9 jours environ. A signaler que les malades 5 et 14 ont gardé une discrète image séquellaire avec bronchectasies dans le premier cas.

C'est donc très rapidement que l'on peut juger de l'efficacité thérapeutique et qu'il faut envisager de réduire la posologie. Dans notre série le relai de la corticothérapie parentérale par la voie per os a été pris vers le huitième jour avec une posologie de 10 à 20 mg quotidiens.

2 - Le traitement d'entretien

Le recul moyen est de 17 mois avec des extrêmes allant de 3 à 36 mois. La posologie d'entretien est habituellement de 4 mg de Méthyl-prednisone par jour. Nous n'avons jamais observé de récurrence des pneumopathies.

La surveillance des malades nous a permis de préciser les modalités de celle-ci.

En effet, nous avons observé à plusieurs reprises la réapparition de symptômes cliniques sans qu'il y ait pour autant une réapparition des images radiologiques. Ces recrudescences symptomatiques sont annoncées par des signes généraux, une toux parfois asthmatiforme ou des signes extra-respiratoires. Surtout, dans chacun de nos cas, nous avons alors observé la réapparition d'une éosinophilie sanguine discrète (500 à 1000 éosinophiles par mm³). De tels faits obligent à moduler les doses thérapeutiques.

Il semble donc que, outre l'état clinique, le taux de l'éosinophilie soit un excellent moyen, simple, sensible et fiable de surveillance de l'évolution des pneumopathies éosinophiliques.

La dose d'entretien peut s'avérer être très précise pour un malade donné. Ainsi, dans l'observation n°6 la pneumopathie et les troubles digestifs réapparaissent avec 6 mg par jour et disparaissent avec 12 mg quotidiens.

Enfin pour 3 malades (obs.5,9 et 13) la corticothérapie a pu être interrompue au bout de 5,12 et 12 mois respectivement sans récurrence après 5,12 et 6 mois. Ces 3 observations concernent des pneumopathies peu éosinophiliques et qui ne s'accompagnent pas d'asthme.

Si le recul pour ces malades est encore faible, il semble pourtant possible de n'envisager qu'une corticothérapie temporaire de 6 mois par exemple, dans les cas favorables. Il faut alors surveiller régulièrement les malades et notamment par des numérations globulaires répétées. En effet, le risque d'une corticothérapie au long cours, même à doses faibles, dans ces cas paraît supérieur au risque d'une reprise évolutive.

E - LES FACTEURS PRONOSTIQUES

Il est difficile et un peu illusoire sur une si petite série, d'isoler des groupes symptomatiques.

D'ailleurs, l'étude systématique des malades en fonction de l'intensité du syndrome inflammatoire, du taux de l'hypergamma-globulinémie, de l'intensité des signes généraux, de l'importance des lésions radiologiques et enfin, de la présence ou non de symptômes extra-respiratoires ne fait pas apparaître de facteur de gravité particulière tout au moins à long terme.

Le taux de l'éosinophilie lui-même, s'il témoigne d'une stimulation éosinophilotactique intense et s'accompagne d'une baisse importante de l'état général, ne semble pas avoir une incidence péjorative dans l'avenir. Elle n'est sans doute que le reflet de l'acuité de la poussée évolutive qui oblige à instaurer rapidement le traitement, mais on ne peut pas lui accorder une valeur pronostique.

...

Par contre, la présence de manifestations asthmatiques est un facteur péjoratif dans la mesure où l'asthme persiste au delà des pneumopathies et devient s'il ne l'était pas déjà, cortico-dépendant. Il ne revêt cependant pas la gravité évolutive de l'asthme aspergillaire. MIDDLETON (32) a d'ailleurs très bien montré les différences pronostiques entre les pneumopathies éosinophiliques avec asthme d'origine aspergillaire et celles qui restent idiopathiques. Notre série se situe dans ce second cadre.

Nous sommes persuadés que asthme, pneumopathies et éosinophilie sont les témoins d'une même perturbation physio-pathologique, mais rien ne permet, à ce niveau, de dire s'il y a une hiérarchie entre ces trois symptômes. Rappelons à ce propos que l'asthme a des relations très variables dans le temps avec les pneumopathies alors que son évolution est probablement plus étroitement corrélée avec l'éosinophilie.

Il n'est pas possible en l'état actuel de nos connaissances et notamment faute de documents anatomiques suffisants, de trancher ce problème.

F - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il ne peut être envisagé qu'après la mise en évidence de l'éosinophilie. En effet, avant sa constatation, une grande partie de la pathologie parenchymateuse

...

pulmonaire pourrait être à priori discutée et notamment la tuberculose (cas des malades 1,3,6 et 8) et les pneumopathies infectieuses banales (obs. 5,7,9,10,11, 13). D'ailleurs, même une importante éosinophilie ne dispense pas d'éliminer une tuberculose ou un cancer.

Nous ne voulons envisager ici que les manifestations bronchopulmonaires prolongées avec éosinophilie ne rentrant pas dans le cadre nosologique du "poumon éosinophilique" tel que CROFTON l'a classifié et qui fait l'objet du chapitre suivant.

Si quelques cas exceptionnels de maladies infectieuses non parasitaires avec pneumopathies et hyper-éosinophilie ont été décrits, notamment à propos de la Brucellose (26) les étiologies à discuter sont au nombre de 6.

1 - Les leucoses aiguës à éosinophiles sont très rares. Elles peuvent bien évidemment s'accompagner d'anomalies radiologiques pulmonaires. Le myélogramme est un examen indispensable.

2 - La localisation pulmonaire de la maladie de HODGKIN s'accompagne parfois, lors des poussées, d'une hyper-éosinophilie. L'aspect radiologique, l'absence d'adénopathies médiastinales, l'examen clinique complet et l'aspect évolutif permettent d'écarter ce diagnostic. Rappelons cependant le cas de la malade n°8 où nous avons évoqué ce diagnostic devant la présence d'une splénomégalie et d'adénopathies périphériques.

Il s'agissait d'un sarcome à lymphocytes T. Il faut donc rester vigilant.

3 - Les parasitoses pulmonaires en dehors de l'ascaridiose et de la filariose qui font partie intégrante du poumon éosinophilique, n'ont pas le même aspect clinique. Le contexte et le sérodiagnostic permettent de les affirmer.

4 - Les hyper-éosinophilies néoplasiques avec cancer pulmonaire ou lymphangite métastatique peuvent être évoquées. Dans le doute, la fibroscopie et les prélèvements histologiques bronchiques s'imposent et font le diagnostic.

5 - La sarcoïdose ne donne que très rarement lieu à une hyper-éosinophilie qui est du reste modérée. Ses manifestations respiratoires ne sont habituellement pas aussi bruyantes et s'accompagnent souvent d'adénopathies médiastinales.

6 - Les granulomatoses exogènes peuvent poser un problème plus difficile. JACKSON et YOW (23) rapportent 2 cas de poumon de fermier avec hyper-éosinophilie. En fait, celle-ci est rare et dans un travail récent, réalisé à propos de 52 cas dans le service elle ne dépasse jamais 1000/mm³. Pourtant ce diagnostic pouvait être évoqué chez 2 de nos malades (obs. 2 et 3) en raison du contexte professionnel. C'est que ces deux

...

affections ont de nombreux points communs : atteinte de l'état général, signes respiratoires, pneumopathies récidivantes et migratrices, contexte inflammatoire et immunologique, cortico-sensibilité. Deux critères, peut être pas aussi absolus qu'on a voulu le croire, permettent de les différencier : d'une part la recherche de précipitines sériques spécifiques, d'autre part et surtout, l'interrogatoire très précis sur les conditions de vie et de déclenchement des poussées évolutives.

CHAPITRE III

CLASSIFICATION DES PNEUMOPATHIES

EOSINOPHILIQUES

Depuis la description par LOEFFLER (29) du syndrome qui portera son nom, de nombreux travaux ont été publiés, essentiellement par les auteurs anglosaxons et indiens, parmi lesquels citons tout spécialement REEDER (39) pour sa description du "P.I.E. Syndrome" (Pulmonary infiltration with éosinophilia), PEPYS (30 et 37) pour ses travaux sur l'aspergillose bronchopulmonaire, CARRINGTON et LIEBOW (5,6,28) pour leur description des pneumopathies éosinophiliques chroniques avec des documents anatomo-pathologiques très précis et plus récemment, F.E. UDWADIA dans sa monographie sur le poumon éosinophilique centrée essentiellement sur l'éosinophilie tropicale.

La plupart de ces auteurs ne peuvent éviter un double écueil :

- d'une part, la spécificité de leurs observations qui ne sont souvent que ponctuelles, résultat de la rareté des faits cliniques et surtout, de leur étiologie très inégalement répartie selon les conditions climatiques et géographiques.

...

- D'autre part, l'imprécision et l'ambiguïté de la classification nosologique habituellement admise, fondée essentiellement sur la clinique, alors que la plupart des auteurs se heurtent aux problèmes infiniment complexes des lésions anatomo-pathologiques et des limites floues des vascularites allergiques.

Bien évidemment, nous n'évitons pas ces écueils.

Pourtant, c'est le mérite de CROFTON (12,13) que d'avoir dès 1952 rassemblé les différentes publications disparates et ses observations personnelles et d'en avoir tiré une classification en 5 rubriques.

Cette classification est loin de résoudre tous les problèmes et de permettre une vision à la fois cohérente globale et claire de cette entité. Il en était le premier conscient d'ailleurs. Malgré toutes les critiques que nous pourrions lui adresser, elle a l'indiscutable avantage d'exister et d'être reconnue par tous les auteurs.

Nous rappellerons donc tout d'abord et brièvement, les différents tableaux cliniques réalisés dans les 5 rubriques, de la classification de CROFTON, puis nous essayerons de voir comment nos observations peuvent s'insérer dans ce canevas pour en faire ressortir les limites.

A - LA CLASSIFICATION DE CROFTON

TABLEAU VIII

1 - L'éosinophilie pulmonaire simple ou syndrome de LOEFFLER.

Décrite par LOEFFLER en 1932 puis reprise par CROFTON, elle correspond à une entité clinique assez stéréotypée.

Elle associe en effet, chez des malades asymptomatiques ou ne présentant que des troubles mineurs, une éosinophilie sanguine périphérique et des infiltrats pulmonaires labiles et migrants. L'ensemble des troubles disparaît très rapidement, en tout cas en moins d'un mois. Les infiltrats, uni ou bilatéraux, ont une distribution inégale et siègent principalement dans les régions sous pleurales et le plus souvent, dans les lobes supérieurs.

Il s'agit d'une réaction allergique à une agression parasitaire. Chez l'homme, seuls *Ascaris Lumbricoïdes* et *Strongyloïdes Stercoralis* ont fait la preuve absolue de leur pathogénicité dans ce cadre.

Les documents sont bien évidemment rares. Ils font état d'un exsudat alvéolaire et interstitiel contenant de nombreux éosinophiles, des cellules mononucléées et parfois, des cellules géantes. Il n'y a jamais d'altération vasculaire.

Depuis la publication de LOEFFLER, de nombreux auteurs ont rapproché de l'éosinophilie pulmonaire simple des pneumopathies éosinophiliques observées au cours de

traitements par certains médicaments (acide para-aminosalicylique (44), nitrofurantoïne (22), sulfonamides (15), chlorpropamide (2) ainsi que chez un travailleur exposé au carbonate de Nickel (43).

Cependant, les faits rapportés sont beaucoup plus sévères que ceux de la description initiale et la disparition des troubles n'intervient qu'après éviction de l'agent agresseur. Nous en restons, quant à nous, à la notion d'une entité symptomatique bénigne spontanément et rapidement régressive d'origine parasitaire.

2 - L'éosinophilie tropicale

Le tableau est, ici, étiologiquement beaucoup mieux défini et cliniquement plus sévère.

Il a été très étudié dans ses différents aspects par les auteurs indiens (46).

La maladie évolue le plus souvent sur le mode chronique avec des poussées successives associant des signes pulmonaires (toux et dyspnée sur laquelle peuvent se greffer des paroxysmes nocturnes asthmatiques), des signes généraux intenses, des opacités radiologiques pommelées bilatérales prédominant aux bases, une éosinophilie supérieure à 2000 /mm³ et un taux élevé d'anticorps antifilariens. L'ensemble des troubles régresse sous traitement antifilarien (Diéthyl-carbamazine ou Notésine).

Les séquelles cliniques et radiologiques sont d'autant plus fréquentes, que le traitement spécifique est plus tardif, conduisant à une insuffisance respira-

toire mixte à prédominance restrictive.

Les lésions sont faites d'une infiltration éosinophilique diffuse avec nécrose et réaction granulomateuse, parfois histiocytaire et fibrose en bande, variable, suivant le stade évolutif. Des microfilaires ont été retrouvées localement.

Il s'agit d'un aspect particulier des filarioses avec microfilarémie. Il semble que l'hôte soit capable de séquestrer les larves dans le poumon, limitant ainsi l'extension de la maladie mais s'exposant aux conséquences pulmonaires de l'infestation.

Des faits identiques ont été décrits lors de Toxocaridioses ou d'atteintes par Nécator Americanus. Ils sont moins probants et, de toute façon, exceptionnels.

3 - L'éosinophilie pulmonaire avec asthme

C'est le chapitre le plus discutable de la classification de CROFTON. En effet, l'asthme existe dans un très grand nombre de circonstances qui induisent des pneumopathies éosinophiliques et d'ailleurs, si l'on admet que la plupart des mécanismes qui induisent l'éosinophilie sont de nature immunologique ou allergique (Cf. chapitre IV) ce sont des mécanismes analogues que l'on incrimine à l'origine de l'asthme.

L'incidence des pneumopathies éosinophiliques chez les asthmatiques est elle-même très diversement appréciée suivant les échantillons.

La cause la plus souvent évoquée est l'aspergilliose broncho-pulmonaire dont l'incidence est particulièrement grande en Angleterre. La plupart des travaux sont le fait de PEPYS et son école. Dans une série de 54 malades inventoriés complètement par tests cutanés, tests sérologiques et culture de crachat, le diagnostic a pu être affirmé dans 59% des cas (31).

Il s'agit soit d'asthmatiques anciens dont les manifestations bronchiques remontent à l'enfance, soit d'un asthme d'apparition récente chez l'adulte et les pneumopathies ne se manifestent qu'après son installation (un seul cas de précession des pneumopathies sur l'asthme sur 65 malades).

Les images radiologiques sont très variables, réalisant des opacités nodulaires ou des aspects infiltratifs mal systématisés, voire des atélectasies segmentaires. Elles évoluent sur 6 à 8 semaines avec possibilité de séquelles cliniques et radiologiques sous forme de bronchectasies.

Dans l'étude déjà citée, MIDDLETON a bien montré la gravité du pronostic de l'asthme aspergillaire par rapport aux autres formes de pneumopathies éosinophiliques avec asthme. La corticothérapie n'empêche pas la persistance des manifestations bronchiques et la récurrence des pneumopathies, même avec des doses quotidiennes supérieures à 10 mg.

L'aspect anatomique est fait d'une infiltration éosinophilique diffuse avec parfois granulome inflammatoire, mais ce qui domine ici, c'est la réaction inflammatoire majeure au niveau des petites bronches et l'existence de masses pseudo-polypoïdes riches en éosinophiles, dans les bronchioles qui évoquent ce que l'on observe dans la polypose nasale de la rhinite allergique.

4 - L'éosinophilie pulmonaire avec vascularite

C'est le cadre de la Périartérite noueuse qui réalise le type le plus achevé des micro-angéites avec ses atteintes pluriviscérales (poumon, coeur, rein, système nerveux...) et éosinophilie. L'atteinte pulmonaire peut revêtir plusieurs aspects éventuellement associés dont des pleurésies, un asthme rarement et surtout, des pneumopathies labiles. Le pronostic est toujours sévère.

Limiter cet aspect des pneumopathies éosinophiliques avec microangéite à la seule Périartérite noueuse est certainement beaucoup trop restrictif. En effet, il semble que tous les intermédiaires existent entre des lésions bénignes dénuées de toute lésion vasculaire et la Périartérite noueuse. Il faut, si l'on s'en tient à l'histologie, insérer plusieurs maladies dans lesquelles :

- soit la vascularite est diffuse et l'atteinte pulmonaire le plus souvent contingente (maladie sérique, vascularites médicamenteuses, Lupus érythémateux disséminé et

...

autres collagénoses, certaines polyarthrites rhumatoïdes). L'éosinophilie y est exceptionnelle.

- soit la vascularite accompagne une granulomatose dont la localisation pulmonaire est la seule présente ou de très loin prédominante. C'est le cas du syndrome de WEGENER, de la périartérite noueuse avec atteinte pulmonaire, des granulomatoses exogènes, pour ne citer que les mieux connues. Cette liste n'est pas limitative, en effet, et s'allonge régulièrement de cas frontière dont, selon LIEBOW, certains cas de syndromes lymphoprolifératifs.

Les distinctions à ce stade sont ténues et complexes, fondées sur une étude anatomo-pathologique difficile, par biopsie pulmonaire dont on sait qu'elle représente un geste chirurgical sérieux dont les bénéfices ne dépassent souvent pas le stade de la recherche.

5 - L'éosinophilie pulmonaire prolongée

Le tableau clinique ici, est dominé par une atteinte importante de l'état général avec fièvre et symptômes respiratoires intenses (toux et dyspnée) ; les troubles évoluant sur plus d'un mois. C'est celui que l'on observe dans de nombreuses circonstances pathologiques d'origines parasitaire, fongique, bactérienne, médicamenteuse...

Pourtant, ce cadre a été profondément enrichi par les travaux cliniques et anatomo-pathologiques de

...

LIEBOW et CARRINGTON (5,6,28) dans leur description des pneumopathies éosinophiliques chroniques. Ce dernier rapporte 9 cas de femmes présentant les symptômes ci-dessus, avec le plus souvent, mais pas toujours, une éosinophilie sanguine et un trouble ventilatoire restrictif aux tests fonctionnels respiratoires.

Les signes radiologiques, comme nous l'avons déjà signalé, sont caractéristiques avec des opacités périphériques denses non systématisées s'inscrivant comme le négatif photographique des images de poumon cardiaque. Les troubles se corrigent rapidement sous corticothérapie mais réapparaissent systématiquement et dans les mêmes territoires en cas d'arrêt ou d'échec du traitement.

L'étude anatomo-pathologique réalisée dans chaque cas montre que les alvéoles sont infiltrées d'éosinophiles et de grandes cellules mononuclées souvent vacuolisées et occasionnellement de cellules géantes à plusieurs noyaux. Les éosinophiles infiltrent également l'interstitium qui est oedématié et inflammatoire. Dans certains cas, il existe des conglomerats éosinophiliques formant de véritables abcès qui peuvent se nécroser et s'entourer d'un granulome inflammatoire. Il peut même exister une angéite discrète des petits vaisseaux mais elle n'est jamais prédominante.

6 - Pour être complet, et bien que cela ne fasse pas partie de la classification de CROFTON, il faut encore citer certaines manifestations qui peuvent s'accompagner d'une éosinophilie pulmonaire, telles l'endocardite fibroblastique dont le mécanisme se rapproche peut être des cas de notre étude, mais où les signes pulmonaires sont tout à fait au second plan derrière l'atteinte cardiaque qui fait le pronostic, ou encore l'éosinophilie parfois observée au cours des radiothérapies ou des chimiothérapies antinéoplasiques et dont les mécanismes sont probablement différents.

B - PLACE DE NOS OBSERVATIONS DANS LA CLASSIFICATION DE CROFTON.

1 - Aucune observation dans notre série ne peut être attribuée à l'éosinophilie pulmonaire simple. D'une part, la gravité du tableau clinique et sa durée vont à l'encontre du syndrome de LOEFFLER, d'autre part, la négativité des recherches parasitaires dans les selles et par sérodiagnostic, ainsi que l'effet de la corticothérapie à l'exclusion de tout traitement antiparasitaire permettent d'éliminer l'éosinophilie tropicale.

La seule hypothèse que l'on pourrait soulever serait la persistance, après une infestation ancienne, d'une stimulation immunitaire avec phénomènes d'auto-immunisation perpétuant les troubles de façon autonome.

Cette hypothèse est purement théorique et rien ne permet de la vérifier. Au contraire, aucune trace d'infestation parasitaire n'a pu être retrouvée chez nos malades, ni même aucun séjour en pays d'endémie.

2 - 6 observations (obs. 1, 2, 10, 11, 12 et 14) s'inscrivent dans le cadre des pneumopathies éosinophiliques avec asthme. La culture des crachats et la recherche de précipitines aspergillaires (les tests cutanés n'ont pas été effectués) sont toujours restées négatives ce qui permet d'éliminer l'aspergillose bronchopulmonaire telle que l'ont décrite HINSON et PEPYS.

L'étude bibliographique ne fournit que peu de renseignements réellement convainquants sur ces formes idiopathiques.

MIDDLETON (32) note 41% d'éosinophile pulmonaire avec asthme en dehors de l'aspergillose, mais ne fournit pas d'éléments clinico-biologiques détaillés à leur propos. Rappelons pour notre part, que s'il s'agit toujours de sujets atopiques (IgE élevées, antécédents cliniques précis, tests cutanés positifs), leur asthme répond toujours à une commande mixte et souvent infectieuse prédominante. Nos malades n'ont pas été grandement améliorés ni par la désensibilisation spécifique, ni par le Cromoglycate de sodium quand ils ont été prescrits.

Le traitement est la corticothérapie au long cours, mais les doses nécessaires sont beaucoup moins importantes que dans l'asthme de l'aspergillose et

permettent d'obtenir un résultat plus favorable : dans notre série, les pneumopathies n'ont jamais récidivées et l'évolution ultérieure de l'asthme s'est révélée relativement peu invalidante.

3 - Nous avons plusieurs fois évoqué l'hypothèse d'une vascularite allergique, notamment lorsque existaient, à côté des manifestations respiratoires, des atteintes extra-pulmonaires. Ce fut principalement le cas de la malade n°11 chez qui la coexistence de manifestations bronchopulmonaires, neurologiques et probablement cardiaques et digestives, était assez évocatrice.

La biopsie musculaire était normale, ce qui ne suffit pas à éliminer une périartérite noueuse en l'absence de prélèvements histologiques dans le territoire des troubles. L'évolution ultérieure tranchera probablement.

4 - Si l'on inclut les formes avec asthme, toutes nos observations s'inscrivent dans le cadre des pneumopathies éosinophiliques prolongées, même si elles ne peuvent pas être assimilées à celles, très particulières, de CARRINGTON qui, d'ailleurs, ne reprend pas cette terminologie et les appelle pneumopathies éosinophiliques chroniques.

L'originalité de nos observations tient dans la fréquence des manifestations extra-respiratoires, la

mise en évidence dans quelques cas, de tests immunologiques positifs et dans le résultat thérapeutique extrêmement favorable (si l'on excepte le cas n°8 très particulier) au prix d'une corticothérapie à doses faibles et d'une surveillance particulièrement simple.

Au total, s'il existe 3 aspects étiologiques assez précis et sur lesquels l'unanimité peut se faire (Syndrome de LOEFFLER, Eosinophilie tropicale et Aspergillose bronchopulmonaire), il persiste de nombreux cas de pneumopathies éosinophiliques dont les limites sont mal cernées et qui sont diversement appréciées suivant les auteurs. Ce groupe est disparate, ses frontières sont complexes et ambiguës tant pour le clinicien que pour l'anatomo-pathologiste. Si la classification a permis de mettre de l'ordre dans des publications éparses, elle ne rend pas compte de tous les faits.

La clinique seule n'est pas assez discriminative. Quant à l'anatomo-pathologie, elle s'expose à plusieurs écueils.

- la réalisation des biopsies pulmonaires n'est pas un geste anodin. Ses indications doivent être longuement discutées en fonction de la somme d'informations qu'elle permettra de recueillir et du bénéfice que l'on pourra en tirer. C'est souvent affaire d'éthique médicale individuelle.

- il n'est pas certain qu'elle permette de cerner totale-

...

ment le problème. L'existence d'une vascularite et son degré reste de signification physiopathologique et pronostique imprécise.

- En l'absence de techniques d'immunofluorescence pulmonaire valables, au niveau de la membrane alvéolo-capillaire, elle ne permet pas, actuellement, d'approcher par ce biais le mécanisme physiopathologique.

A notre sens, il s'agit de manifestations immunologiques en faveur desquelles plaident plusieurs arguments :

- le syndrome inflammatoire
- l'allure évolutive
- la corticosensibilité
- la positivité des tests immunologiques et l'augmentation des IgE et IgG parfois.

Les progrès récents réalisés dans la connaissance de la physiopathologie de l'éosinophilie, ne peuvent que nous conforter dans notre opinion.

CHAPITRE IV

L'EOSINOPHILIE

L'éosinophilie est longtemps restée la plus mal connue des cellules présentes dans le sang périphérique.

Bien que son rôle dans la réponse immunitaire et notamment dans l'allergie de type I ait été très tôt suspecté, il a fallu attendre ces dernières années pour voir sa fonction se préciser et discerner la signification pathologique de l'hyper-éosinophilie sanguine et/ou tissulaire.

Si de nombreuses inconnues persistent, les progrès des techniques et des connaissances immunologiques ont permis de mettre en évidence 4 facteurs principaux de l'éosinophilotactisme dont l'intervention est très probable dans les pneumopathies éosinophiliques.

Une synthèse de nos connaissances actuelles en ce domaine nous est fournie par E.A. OTTESEN dans le chapitre XV, "Eosinophilie and the Lung", du livre de KIRKPATRICK et REYNOLDS : "Immunologic and infectious reactions in the lung" (35). Il nous fournit de plus, une bibliographie extrêmement complète. C'est de lui que nous tirons l'essentiel des données qui suivent.

A - L'EOSINOPHILE

1 - Structure

Au point de vue morphologique, les granules acidophiles caractéristiques distinguent très nettement les éosinophiles des autres polynucléaires chez l'homme et la plupart des autres espèces.

L'éosinophile a moins de segmentations nucléaires, plus de mitochondries, un appareil de Golgi plus développé et des différences dans la structure et le contenu des granules. Ces granules contiennent des enzymes et des molécules dont le rôle n'est pas encore connu. La principale différence par rapport au neutrophile est un défaut en lysozyme, phagocytines et en phosphatases alcalines et la richesse en peroxydases qui sont de plus qualitativement et antigéniquement différentes. L'activité enzymatique se manifesterait au sein de ce granule, dans sa partie périphérique (la matrice) qui entoure une partie centrale dense, très riche en une protéine particulière.

2 - Fonction

Le problème du rôle spécifique de l'éosinophile dans la défense de l'hôte a fait l'objet de nombreuses recherches qui permettent de définir un profil (encore incomplet) fonctionnel de ces cellules.

L'activité phagocytaire est connue depuis longtemps vis à vis des bactéries, des mycoplasmes, des

levures et d'autres particules. Cette activité est qualitativement similaire mais quantitativement moins marquée que celle du neutrophile. De même, la capacité de tuer les micro-organismes est moins puissante.

L'intérêt de cette phagocytose ne se limite pas aux micro-organismes et très tôt, l'hypothèse d'une phagocytose des complexes antigène -anticorps a été soulevée puis prouvée. Cependant, cette fonction est partagée par le neutrophile qui est peut être plus efficace.

La modulation de la réponse anaphylactique par "détoxification" des petites molécules biologiquement actives a aussi été proposée comme une fonction des éosinophiles. On a pu démontrer à plusieurs reprises que les granules des mastocytes qui contiennent ces molécules peuvent être absorbés puis détruits par les éosinophiles. Si cette capacité est partagée in vitro par les macrophages et les neutrophiles, il n'est pas impossible que les propriétés éosinophilotactiques des mastocytes confèrent in vivo à l'éosinophile des performances particulières à ce niveau. En présence d'éosinophiles, les réactions oedémateuses cutanées provoquées par l'injection de médiateurs de l'inflammation sont inhibées.

Il semble désormais certain que l'éosinophilie joue un grand rôle dans la modulation de la réaction allergique.

3 - Cinétique

Les éosinophiles sanguins ne représentent qu'une très petite partie des éosinophiles présents dans l'organisme.

Chez l'homme, on admet qu'ils ne représentent que 1% du pool éosinophilique total.

Dans la moelle, on distingue 3 compartiments :

- un pool de division cellulaire formé des cellules éosinophiles les plus jeunes (promyélocytes et myélocytes)
- un pool plus mature encore capable de division (métamyélocytes).
- un compartiment de maturation définitive avec perte des capacités de mitose où les cellules ne peuvent pas être différenciées des cellules sanguines. C'est un secteur de réserve médullaire en éosinophiles qui représente 50 à 75% de l'ensemble des éosinophiles et duquel sont issus les éosinophiles sanguins et tissulaires.

La durée du cycle cellulaire est environ de 30 heures et le temps de transit qui représente le temps de développement complet puis de passage à la périphérie est en moyenne de 5,5 jours.

Chez l'homme porteur d'une hyper-éosinophilie le temps de renouvellement des éosinophiles circulants est complexe. Il ne respecte pas, à l'inverse des autres granulocytes, une courbe de décroissance exponentielle, mais plutôt une courbe biphasique qui suggère une séquestration tissulaire avec réentrée ultérieure dans le

...

sang.

Après une stimulation éosinophilique, la cinétique de l'éosinophilopoïèse et de la distribution extramédullaire change. De même, les corticostéroïdes ont un effet éosinophilopéniant par margination et séquestration des éosinophiles et diminution de la sortie de la moelle.

La régulation de cette cinétique fait intervenir le système nerveux autonome (effet éosinophilopéniant des bêta-adrénergiques, supprimé par les bêta-bloqueurs).

B - LES MECANISMES DE L'EOSINOPHILIE

Depuis une dizaine d'années, des progrès très importants ont été réalisés qui aboutissent à confirmer les liens entre éosinophilie et réponse immunitaire qui avaient été très tôt évoqués.

On a actuellement la preuve de l'existence d'un lien entre réponse éosinophilique et système immunitaire lymphoïde et de 4 facteurs (au moins) de l'éosinophilotactisme :

- éosinophil Chemotactic Factor of anaphylaxis : ECF - A
- éosinophil Chemotactif Factor produit par l'activation du complément : ECF - C
- deux facteurs dérivés des lymphocytes :

. ECF p est mis en jeu par l'existence des

complexes antigènes-anticorps spécifiques.

. L'éosinophil Stimulating Promoter ESP ne nécessite pas la présence de ces complexes.

1 - Les médiateurs de l'éosinophilie

a) ECF - A

Il fut mis en évidence à la suite des travaux de KAY (25,26). Le recueil du matériel sécrété lors de la réaction anaphylactique par les mastocytes, à partir de fragments de poumon de cobaye sensibilisés passivement par des anticorps spécifiques IgG1, puis mis en présence d'antigènes spécifiques, a permis la mise en évidence, à côté de l'histamine et de la Slow réactive substance of anaphylaxis (SRS-A), d'une autre substance capable d'attirer sélectivement les éosinophiles et appelée Eosinophil Chemotactif Factor of Anaphylaxis : ECF - A.

Comme l'histamine et la SRS-A, l'élaboration de ECF-A nécessite la présence de cations divalents, d'antigène en quantité suffisante et est indépendante du complément.

La même substance a été isolée à partir de mastocytes humains dans les mêmes conditions expérimentales, après sensibilisation de fragments de poumon par des anticorps IgE. On l'a retrouvée également dans les basophiles et dans une tumeur pulmonaire anaplasique avec éosinophilie sanguine et intra-tumorale. Ce facteur joue très probablement un grand rôle dans l'éosinophilie allergique.

...

b) ECF - C

Le système complémentaire, par 3 de ses constituants C3a, C5a et C567 exerce un éosinophilotactisme. C'est sans doute C5a qui joue le plus grand rôle.

Le système complémentaire est mis en jeu par de très nombreux agents : réactions antigène-anticorps, les immuns complexes, certains polysaccharides, certains produits bactériens et des agrégats protéiques.

Il est sûr que ce facteur explique l'éosinophilie de certaines situations pathologiques où l'allergie est absente, mais où le complément peut très bien être mis en jeu.

c) Facteurs dérivés des Lymphocytes

- ECF p

Il fut mis en évidence à partir de ganglions de cobaye préalablement sensibilisés par des gammaglobulines bovines et mis en culture en présence ou en absence de cet antigène, mais toujours en l'absence de complément. Le surnageant est alors mis en incubation avec des complexes antigène-anticorps homologues ou hétérologues. Le substrat obtenu contient un facteur éosinophilotactique. On a pu isoler ce facteur : il s'avère qu'il ne s'agit que d'un précurseur qui nécessite une activation par des immuns complexes homologues pour être fonctionnel.

- ESP

Il fut mis en évidence chez des souris immunisées contre *Schistosoma Mansoni*. L'activation des lymphocytes, à la fois par la phytohémagglutinine et par des antigènes spécifiques auxquels le donneur est préalablement sensibilisé, induit l'élaboration dans le milieu de culture d'une molécule capable de faire migrer les éosinophiles. Celle-ci ne dépend ni du complément, ni des immuns complexes : elle est sans doute liée aux T. lymphocytes.

2 - Rôle du système immunitaire lymphoïde dans la réponse éosinophilique

Un lien entre l'éosinophilie et la réponse immunologique fut très vite postulé, mais sa nature est restée longtemps obscure. Les travaux de BASTEN, BOYER et BEESON (1,4,48) ont permis de progresser dans ce domaine. Il en ressort que :

- un nouveau conflit chez un animal préalablement sensibilisé, conduit à une réponse accélérée qui ressemble aux réactions immunologiques classiques.
- le développement de l'éosinophilie est indépendant de la réponse immunologique humorale.
- le transfert de l'éosinophilie à partir d'un animal sensibilisé à un receveur non sensibilisé, peut s'accomplir, non par le transfert du sérum, mais seulement par la transfusion de lymphocytes de même origine prélevés dans le canal thoracique, 3 à 5 jours après

- l'infection naturelle, ou dans le sang périphérique,
1 jour après une infestation par voie intra-veineuse.
- Une dépression lymphocytaire déprime ou supprime la réponse éosinophilique.
 - Pour restaurer une réponse éosinophilique normale chez des rats irradiés, il faut à la fois un apport de moelle osseuse et de cellules du canal thoracique de la même origine et si le donneur de ces cellules a été auparavant sensibilisé à trichinella on observe une réponse éosinophilique accélérée chez le receveur infesté par voie intra-veineuse.
 - Chez des rats traités par les immuno-suppresseurs à différentes périodes, en relation avec la première et la deuxième immunisation, les effets observés sont en accord avec ce que l'on connaît à propos des conséquences de ces agents sur la réponse immunitaire. Cela suggère la présence de phases inductives et prolifératives dans l'apparition d'une éosinophilie.

Ce lien entre éosinophilie et système immunitaire a été confirmé par plusieurs modèles expérimentaux. Il semble de plus, qu'il y a une coopération cellulaire entre les B et les T lymphocytes dans l'induction d'une éosinophilie. Si "les cellules à mémoire" de l'éosinophilie et de la production d'anticorps sont lymphocytaires, elles appartiennent cependant à des classes ou des sous classes différentes parmi le pool cellulaire lymphoïde.

3 - Application aux pneumopathies éosinophiliques

Chaque facteur éosinophilotactique est spécifique d'un type d'agression immunologique ou de réponse allergique et chacun peut avoir un rôle important dans le déterminisme de l'éosinophilie observée dans le cadre étendu des pneumopathies éosinophiliques.

- ECF-A est sécrété par les mastocytes en même temps que d'autres médiateurs de l'allergie de type I ; l'éosinophilie locale communément observée dans ces réactions résulte sans doute de ses propriétés.
- ECF-C ne peut être en cause d'un point de vue immunologique que dans les réactions qui font intervenir le complément, c'est à dire les réactions de type II (cytotoxiques) et de type III (immuns complexes).
- ECFp et ESP produits par des cellules immunologiquement compétentes, spécifiquement activées, n'interviennent probablement que dans les réactions de type IV.

a) Le Syndrome de LOEFFLER

Même si la preuve absolue manque, cet aspect clinique est comparable à une allergie de type I où l'allergène réagit avec des anticorps réaginique IgE fixés sur des mastocytes et libère ainsi les médiateurs de la réaction : histamine, SRS-A et ECF-A. Ces médiateurs peuvent ensuite provoquer l'accumulation de cellules et de "liquides" responsables des pneumopathies.

La disposition des opacités correspond à peu près à la répartition des mastocytes dans le poumon (prédominance sous pleurale). Le caractère migrateur et transitoire peut s'expliquer dans le cadre d'une allergie de type I. Cependant, il faut remarquer que dans l'asthme extrinsèque qui est tout à fait représentatif de l'allergie de type I, les infiltrats éosinophiliques sont assez rares.

Certains auteurs ont évoqué la possibilité pour le poumon, de jouer un rôle de filtre, soit d'une éosinophilie provoquée par un stimulus situé ailleurs, soit par captation de matériel antigénique ou d'immuns complexes qui peuvent conduire à des agressions immunologiques locales, source de l'éosinophilie.

b) Pneumopathies éosinophiliques avec asthme

Elles font indiscutablement appel aux réactions de type I et III et cela a été particulièrement bien démontré dans le cadre de l'aspergillose broncho-pulmonaire (positivité des tests cutanés et présence de précipitines sériques spécifiques). Il n'est cependant pas impossible qu'une allergie de type IV intervienne également.

c) Pneumopathies éosinophiliques avec vascularite

Il est généralement admis dans ce cadre, qu'il intervient une allergie de type III (immuns complexes) ou de type IV ou encore des deux à la fois.

...

d) Pneumopathies éosinophiliques prolongées

C'est un groupe beaucoup plus hétérogène.

Suivant les aspects on peut évoquer des allergies de type I, III ou IV. L'effet des corticoïdes n'apporte pas d'argument en faveur de telle ou telle réaction, car elle altère la réponse immunologique quel que soit son type.

e) En ce qui concerne nos observations

- Un cas paraît schématique : l'observation n°8 où nous avons pu obtenir la preuve histochimique par 3 techniques différentes de l'existence d'un sarcome à lymphocytes T. Il paraît très probable que dans ce cas, l'éosinophilie était liée aux lymphocytes et probablement à ESP.

- Une allergie de type I avec éosinophilie due à ECF-A intervient très probablement chez nos malades porteurs d'une augmentation des IgE. Rappelons qu'il s'agit soit d'asthmatiques, soit d'atopiques.

Cependant, il paraît impossible d'attribuer à la seule allergie de type I des manifestations cliniques aussi sévères. De plus, dans 3 cas, ces mêmes malades avaient également une augmentation des IgG. Il paraît logique d'incriminer chez ces malades la coexistence des types I et III d'allergie à l'origine du tableau clinique.

- Chez les autres malades, nous manquons de documents biologiques et anatomo-pathologiques pour conclure. L'intervention d'une allergie de type III chez eux est très plausible.

...

Quoiqu'il en soit, nous tirons de cette analyse, la certitude que les pneumopathies éosinophiliques que nous décrivons font partie intégrante du poumon immunologique, au même titre que les granulomatoses exogènes ou certaines fibroses pulmonaires primitives. L'éosinophilie est un repère très précieux, mais qui n'a peut être pas une signification physiopathologique très autonome.

Il y a dans toutes ces pathologies variées, mais sans doute assez proches, un champ de recherche immense qui devrait s'appliquer d'une part, à mieux cerner les relations entre la clinique, l'anatomo-pathologie (signification exacte de la vascularite) et l'immunologie et, d'autre part, à approfondir la spécificité immunologique de l'appareil bronchopulmonaire qui, pour l'heure, se heurte à la richesse antigène qui s'y manifeste.

CHAPITRE V

L'EOSINOPHILIE SANGUINE EST-ELLE INDISPENSABLE

AU DIAGNOSTIC DE PNEUMOPATHIE EOSINOPHILIQUE ?

Les pneumopathies éosinophiliques ne sont qu'un aspect du cadre beaucoup plus vaste des pneumopathies récidivantes, même si on limite ce dernier aux pneumopathies migratrices et d'évolution prolongée (ce qui élimine bien évidemment les pneumopathies obstructives sous sténotiques).

La recherche étiologique est alors plus difficile et le caractère idiopathique ne doit être affirmé qu'avec beaucoup plus de prudence. En effet, les étiologies évoquées au chapitre du diagnostic différentiel des pneumopathies éosinophiliques et qui ne comportent que rarement une éosinophilie élevée, occupent ici une place prépondérante (notamment, comme le suggèrent les éléments du bilan biologique de nos cas, les granulomatoses exogènes). Il faut, de plus, éliminer les manifestations bronchopulmonaires des déficits immunitaires dont l'expertise, en dehors des hypo ou agamma-globulinémies est très difficile. Si nous avons toujours pu éliminer un déficit en globulines, la recherche d'une déficience en moyens

...

cellulaires de défense n'a pas été effectuée dans les cas qui suivent. Cette restriction n'enlève rien à la réalité de nos observations car, comme nous le verrons, les tableaux clinique, biologique et évolutif qu'elles réalisent n'évoquent pas du tout un processus physiopathologique de cet ordre.

Les relations entre pneumopathies éosinophiliques et pneumopathies récidivantes idiopathiques doivent être envisagées pour 2 raisons :

- parce que nous avons recueilli dans le service, 6 observations de ce type et que, par bien des aspects, les manifestations clinique, biologique, évolutive et thérapeutique qu'elles réalisent sont proches de celles que nous avons décrites au chapitre II.
- parce que CARRINGTON (6) a prouvé par biopsies pulmonaires l'existence de pneumopathies éosinophiliques authentiques, sans hyper-éosinophilie sanguine périphérique.

A - RESUME DE NOS OBSERVATIONS

1 - ANT... N° 7603190

Femme de 48 ans ayant présenté en 6 mois, 3 épisodes de pneumopathies dans des territoires différents (L.I.G, lobe moyen, LI.ID), résolutifs sous antibiothérapie et corticothérapie. Le bilan est réalisé dans le service (Unité 80) à l'occasion du quatrième épisode,

...

avec présence d'un infiltrat peu dense du L.I.D en voie de résolution. La malade n'accuse que de discrets symptômes respiratoires, mais il existe une baisse notable de l'état général.

Les examens biologiques sont très pauvres, de signification, en dehors de la positivité du taux des anticorps antinucléaires homogènes et réticulés au 1/256.

La corticothérapie poursuivie sans antibiotiques associés sera interrompue rapidement en raison de l'apparition d'une bouffée délirante. Quelques mois plus tard, une nouvelle pneumopathie asymptomatique est constatée lors d'un examen systématique de surveillance, qui touche les 2 pyramides basales. Elle sera, en l'absence de tout traitement, résolutive totalement en 7 semaines.

2 - BOU... N° 7705365

Cette malade de 70 ans a présenté en 1967 un rhumatisme inflammatoire polyarticulaire touchant les petites articulations, les genoux et les chevilles, ayant duré 3 mois. Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde a été évoqué et la malade a reçu avec succès un traitement par les sels d'or et les salicylés, pendant quelques mois. Les manifestations respiratoires ont débutées en Avril 1977 par un syndrome brutal, d'allure grippal, avec douleurs thoraciques intenses. Pendant 10 semaines, on va découvrir successivement et malgré un traitement antibiotique, des images infiltratives dans le segment de FOWLER droit, la

...

pyramide basale droite et le L.S.D. Elle est hospitalisée en juin (Unité 80) et la radiographie montre alors un nettoyage partiel des images à droite mais l'apparition d'opacités du même type dans le lobe inférieur gauche siège à l'auscultation d'un foyer intense de crépitations alvéolaires. Il existe une baisse de l'état général avec amaigrissement de 5 kilos, mais peu de signes pulmonaires en dehors d'une discrète dyspnée d'effort et des douleurs initiales.

Les bilans biologiques sont entièrement négatifs. La malade est mise à une corticothérapie par voie parentérale. Les images radiologiques se nettoient partiellement en 3 jours et complètement en une semaine.

3 - CAM ... N° 7400696

Cette malade de 65 ans présente depuis plusieurs années des manifestations douloureuses thoraciques aiguës avec image infiltrative successivement dans les L.S.D., Fowler G., L.S.G. qui avaient fait poser le diagnostic d'embols pulmonaires itératifs. Elle est hospitalisée dans le service (Unité 80) à l'occasion du quatrième épisode qui comporte une atteinte dans le territoire de la lingula dans lequel siègent des broncheectasies (bronchographie lipiodolée). La V.S. est très élevée. Les anticorps antinucléaires sont positifs. La malade est mise à une corticothérapie interrompue au bout de 3 ans. Il n'y a pas de récurrences. 9 mois plus tard, réapparition dans le même territoire lingulaire, d'une pneumopathie résolutive

sous antibiothérapie isolée. Les tests immunologiques sont toujours positifs.

4 - DAG... N° 7101340

Il s'agit d'un homme de 46 ans qui est hospitalisé (Unité 80) pour un troisième épisode de pneumopathie aigue avec douleurs thoraciques intenses, fièvre à 39° et asthénie persistante. L'image radiographique est faite d'un infiltrat localisé du L.S.D., les précédentes atteintes ayant touchées le L.S.G. puis le L.S.D. Un déficit immunitaire avait été suspecté et le malade avait reçu des injections de gammaglobulines. La positivité au I/256 du taux des anticorps antinucléaires homogènes incite à mettre en oeuvre une corticothérapie. Celle-ci est très efficace dans l'immédiat, mais le malade sera perdu de vue.

5 - FAU ... N° 7501328

Cette jeune femme de 26 ans est hospitalisée (Unité 80) en dehors de toute poussée, pour le bilan de pneumopathies récidivantes dans des territoires différents. Elle a en effet déjà présenté 5 pneumopathies aiguës, fébriles et douloureuses sans éosinophilie avec image radiographique infiltrative unilatérale, droite ou gauche.

Le bilan biologique complet est négatif. La radio pulmonaire ne montre pas de séquelles des épisodes antérieurs qui n'avaient fait l'objet que d'un traitement

antibiotique.

La corticothérapie n'a pas été entreprise en l'absence de symptômes évolutifs et la malade n'a malheureusement pas été revue.

6 - MOR... N° 7301302

Ce malade de 69 ans, qui ne se plaint d'aucun trouble respiratoire a présenté quelques mois avant son hospitalisation dans le service (Unité 80) une pneumopathie des deux lobes inférieurs ayant évoluée sur 2 mois considérée comme une pneumopathie infectieuse à évolution prolongée. Dans le service, il existe une discrète séquelle de la base gauche, mais surtout, une pneumopathie du L.S.D. Chez ce malade asymptomatique dont le bilan étiologique est négatif (éosinophilie à la limite supérieure de notre norme), on retarde la corticothérapie. Celle-ci s'impose 1 mois plus tard devant la réapparition d'un infiltrat situé dans un autre territoire du même L.S.D.

B - DISCUSSION

1 - Au chapitre des divergences, il faut noter :

a) Le début des manifestations est, en général, très aigu. Au contraire, l'allure évolutive ultérieure paraît nettement moins sévère. Jamais nous n'avons eu à entreprendre la corticothérapie rapidement.

...

b) Les manifestations fonctionnelles sont en effet, beaucoup moins intenses. Les symptômes tels que toux et dyspnée, quel que soit leur type, ne dominent pas le tableau. L'atteinte de l'état général est présente, mais reste souvent relativement modérée. La fièvre est, par contre, fréquente et élevée, elle oriente à priori vers le diagnostic de pneumopathie infectieuse. Des signes d'atteinte extra-respiratoire n'ont été notés que dans 1 cas sur 6. Par contre, dans 4 cas, les douleurs thoraciques intenses dominaient le tableau et le révélaient. On ne les avait noté qu'une fois dans les pneumopathies éosinophiliques.

Corollaire (?) de ce tableau plus frustre, le bilan biologique, notamment inflammatoire, n'est pas à priori inquiétant en dehors de la V.S. élevée, mais quoi d'étonnant à cela ? Une hyper-leucocytose est possible mais modérée, une polynucléose a été notée 2 fois.

2 - Au chapitre des similitudes, un point nous paraît fondamental, c'est le caractère récidivant et souvent migrateur des images radiologiques. C'est lui qui impose de pousser le bilan et de ne pas s'arrêter au diagnostic de pneumopathie infectieuse banale que bien souvent la clinique fait évoquer. L'absence de déficience immunitaire et l'allure évolutive plaident naturellement pour une pathologie inflammatoire. La positivité dans 3 de nos cas du taux des anticorps antinucléaires, vient bien le confirmer.

...

Il faut cependant relever que ni les gammaglobulines, ni les différentes classes d'immunoglobulines ne sont modifiées dans leur taux.

Faut-il admettre qu'il s'agit de pneumopathies lupiques ou rhumatoïdes ? Certainement pas, car l'absence d'atteinte rénale cutanée ou autre, le faible taux des anticorps antinucléaires, dont l'élévation est est d'ailleurs souvent dissociée, l'absence de cellules L.E., l'allure évolutive bénigne plaident formellement contre ces diagnostics. La malade n°2 qui avait des antécédents très précis de rhumatisme inflammatoire et qui avait été traitée comme une polyarthrite rhumatoïde, n'a pas confirmé ce diagnostic au long de l'évolution et la négativité des tests sérologiques au moment des phénomènes pulmonaires permet d'écarter cette hypothèse.

Au total, la comparaison de nos deux séries de pneumopathies, éosinophiliques d'une part et non éosinophiliques d'autre part, permet à notre sens d'évoquer dans leur genèse, un processus immunologique.

L'efficacité de la corticothérapie le confirme.

Mais la comparaison semble-t-il, s'arrête là. En effet, les deux séries diffèrent non seulement par l'éosinophilie sanguine, mais aussi par la sévérité du tableau clinique et biologique, la fréquence des localisations extra-respiratoires, l'absence dans la deuxième série d'asthme ou de dyspnée d'effort importante (l'exploration fonctionnelle respiratoire réalisée dans 2 cas,

...

n'a mis en évidence qu'une alcalose compensée par hyperventilation chronique).

Il nous paraît donc hors de question de les assimiler même en l'absence de documents anatomo-pathologiques.

Les documents présentés par CARRINGTON ne recoupent pas les nôtres. Nos observations ne sont pas les mêmes. Celui-ci affirme l'existence de pneumopathies éosinophiliques sans éosinophilie sanguine avec des preuves anatomo-pathologiques. Son échantillon comprend 9 femmes dont les troubles cliniques sont sévères et comparables et dont 3 ne présentent pas (et semble-t-il, n'ont jamais présenté) d'éosinophilie sanguine. Il retrouve pourtant dans ces 3 cas, les mêmes altérations histologiques et une infiltration d'éosinophiles dans l'interstitium, les parois alvéolaires et les bronchioles. Les faits sont assez précis pour, qu'à son avis, on puisse affirmer le diagnostic sans biopsie pulmonaire, quand les arguments suivants sont réunis :

- des infiltrats denses, progressifs, à distribution périphérique réalisant comme la photographie en négatif de l'image radiographique du poumon cardiaque
- leur résolution très rapide sous corticothérapie
- leur réapparition dans les mêmes territoires au cours des récidives.

Aucune de nos observations ne réunit ces conditions. Nous ne pouvons donc pas confirmer les conclusions de CARRINGTON, à partir de nos observations.

C O N C L U S I O N

Nous présentons 14 cas de pneumopathies éosinophiliques prolongées qui ne relèvent d'aucune étiologie connue. Seule la périartérite noueuse pourrait être discutée dans la mesure où nous ne disposons pas de documents anatomo-pathologiques, mais le tableau clinique et surtout évolutif ne plaide pas pour une telle étiologie.

Plusieurs arguments permettent d'affirmer leur nature immunologique :

- sur le plan clinique : pneumopathies migratrices, récidivantes dans des territoires différents associées à une atteinte de l'état général et souvent, à des manifestations extra-respiratoires.
- sur le plan biologique : syndrome inflammatoire souvent intense sans élément infectieux avec élévation fréquente des immunoglobulines E et/ou G, et parfois, positivité des anticorps antinucléaires et de la sérologie rhumatismale.
- sur le plan thérapeutique : corticosensibilité spectaculaire.

La découverte récente de 4 facteurs éosinophilotactiques renforcent cette affirmation. Les relations (dont l'étude n'est encore qu'ébauchée) entre l'éosinophi-

...

lie et les différentes modalités des réponses immunitaires permettent d'évoquer l'intervention à la fois des réactions de type I et de type III, voire de type IV à l'origine de ces pneumopathies.

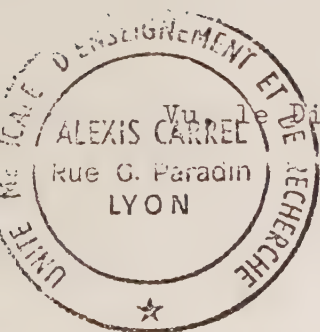
Ces faits confirment l'intérêt de la corticothérapie. Son efficacité spectaculaire, mais aussi la prévention quasi absolue des récidives au moyen de doses d'entretien très faibles témoignent de la relative bénignité de l'évolution à long terme même chez les asthmatiques.

Cependant, un grand nombre de problèmes restent posés :

- quel est l'agresseur ? S'agit-il d'une agression itérative et toujours de même nature, ou bien s'agit-il, à la suite d'une agression initiale d'une pathologie auto entretenue ?
- Quel est le substratum anatomique de tels cas et quelles sont ses relations avec les pneumopathies éosinophiliques d'étiologie connue et avec les vascularites allergiques ?

La réponse à ces questions se heurte actuellement aux problèmes que posent la pratique des biopsies pulmonaires et à l'insuffisance de nos connaissances immunologiques, notamment dans le domaine broncho-pulmonaire.

...



Vu et approuvé par le Directeur l'Unité ALEXIS CARREL
ALEXIS CARREL
Rue C. Paradin
LYON

signé Professeur R. MORNEX

Le Président de la Thèse

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 10 OCT. 1977
Le Président de l'Université
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales.

signé D. GERMAIN.

TABLEAU IPROFIL CLINIQUE

N°	SEXE	AGE	EPISODES ANT	BAISSE E.G.	T°	DYS-PNEE EFFORT	ASTHME	TOUX	atteintes extra-resp.
1	M	58	6	+	37°5	0	+	+	+
2	F	37	3	+++	37°	0	++	+	0
3	M	30	0	++	37°5	0	0	+++	0
4	F	40	0	++	37°5	0	0	+++	+
5	F	39	6	++	38	0	0	++	0
6	M	26	0	++	37	0	0	0	+
7	F	27	1	++	37	+++	0	++	?
8	F	28	0	++	37	0	0	0	+
9	F	43	0	+++	38	+	0	++	+
10	M	68	0	+++	38°5	0	++	0	+
11	F	20	0	+++	37	0	+++	+++	+
12	F	57	1	+++	38°5	0	++	++	+
13	M	56	0	++	38	+++	0	0	0
14	M	37	4	+	37	0	+++	+	0

TABLEAU II

FONCTION RESPIRATOIRE

	N°	C.V. %	VEMS/CV %	DLCO/VA	PaO2 repos mm Hg	PaCO2 repos mm Hg	PaO2 effort mm Hg
21-01-76	7	44	79	6,30	63	29,2	59
07-04-76	7	93,7	93,6	6,20	94	34	86
24-06-76	13	68	81	3,60	55	23,5	47,5
05-07-76	13	107	86,6	3,72	63,5	23,3	60,5
14-09-76	13	128	79,5	3,85	82,5	21,5	76,5
29-11-76	10	98	63	3,54	63	31	86
08-12-76	10	103	65	4,30	80	29,4	86
	12	81,5	74,5	4,90	65	22	65
	14	60	35,4	5,88	60	33,1	66

TABLEAU IIILOCALISATION DES PNEUMOPATHIES

N°	NOMBRE	L.S.D.	L.I.D.	L.S.G.	L.I.G.	L.M.	LINGULA
1	2			1	1		
2	2	1	1				
3	4	1	1	1	1		
4	3	1	1	1			
5	2	1	1				
6	2			1	1		
7	DIFFUS BILATERAL						
8	2	1		1			
9	5	1	2		2		
10	2		1		1		
11	4		1	1	1	1	
12	2	1		1			
13	3	1		1	1		
14	3	1		1	1		
TOTAL	36	9	8	9	9	1	0

TABLEAU IV

EOSINOPHILIE - IMMUNOGLOBULINES

N°	VS %	G.B /mm3	EOSINO %	EOSINO /mm3	Glob. %	IgA ≤450	IgG 800- 1500	IgM 70- 280	IgE ≤400mg/ml
1	58	14200	13	1800	23	212	1924	60	
2		13200	34	3500	17				
3	45	38000	60	22800	14				
4	65	6200	20	1200	31	490	2370	258	4200
5	54	11400	15	1700	22	390	1170	270	4180
6	50	11800	20	2400	18				
7	25	22300	46	10300	35				686
8	45	12700	47	6000	28				
9	65	10800	12	1300	20	454	1380	188	≤400
10	60	17000	48	8200	33	292			129
11		10900	48	5200	17	168	1260	114	900
12	62	26300	68	17900	29	284	1885	202	1300
13	56	10600	5	500	15	422	1180	149	
14	58	6500	25	1600	16	258	1160	156	1815 UI/ml

TABLEAU V

LE SYNDROME INFLAMMATOIRE

N°	VS %	Fer sé- rique	Prot. g/l	GLOBULINES		G.R. 10 ³ /mm ³	H.b g/l	V.G.
				α_2 %	γ %			
1	58		75	12	23	4600	12,2	27
2			61,5	8	17	4500	13,4	30
3	45			14	14	4360		
4	65	87	86	10	31	3950	11,5	28,7
5	54		72	14	22	3700	12	32
6	50		73	6,5	18	4400	11,4	27
7	25		75,5	11	35	4550	12	27
8	45	75	80,5	10	28	4300	12,2	28
9	65	55	65	17	20	3300	9,6	29
10	60	75	73	13,5	33	4550	12	27
11			59	10	17	3800	11,7	31
12	62	30	87	16	29	4600	11,3	25
13	56		72	16	15	4600	11,3	25
14	58	110	66	11,4	16,2	4400	13,2	30

TABLEAU VI

TESTS D'AUTO-IMMUNISATION

N°	CELLULES L.E.	A.C.A.N. homogènes	LATEX	WAALER ROSE	A.C.A.M.	ACAML
1	0	0	1/20	1/8	0	0
2	0	0	1/10	1/4	0	0
3						
4	0	0	1/20	1/8	0	0
5	0	0			0	0
6	0	0	1/10	1/4	0	0
7	0	0	1/1280	1/32	0	0
8	0	0	1/10	1/4	0	0
9	0	0	1/20	1/8	0	0
10	0	0	1/320	1/32	30	0
11	0	0	1/10	1/4	0	0
12	0	1/256	1/10	1/4	0	0
13	0	0	1/10	1/4	0	0
14	0	0	1/10	1/4	0	0

TABLEAU VII

EVOLUTION

DELAIS DE NORMALISATION

N°	DOSE mg/j	V.S jours	G.B jours	EOSINO jours	RADIO jours	DOSE ENTRETIEN	RECU mois
1	20	7		7	3 - 7	2	36
2	TRAITEMENT AMBULATOIRE					6	24
3	30	10		5	5 - 10	?	
4	TRAITEMENT AMBULATOIRE					ACTH Ret 1/mois	36
5	200 HS.HC		12	12	5 - 18	0	15
6	TRAITEMENT AMBULATOIRE					8	30
7	40		7	2	2 - 7	4	2
8	80	6	5	3	2 - 6	12	14 DCD
9	200 HS.HC	10	13	5	6 - 13	0	24
10	80			7	4 - 10	4	9
11	TRAITEMENT AMBULATOIRE					8	24
12	40		4	4	4	8	18
13	80		5	3	3 - 10	0	10
14	40	10	0	2	3 - 8	8	6

TABLEAU VIIIPNEUMOPATHIES NON EOSINOPHILIQUESPROFIL CLINIQUE

N°	SEXE	AGE	EPISODES ANTERIEURS	BAISSE E.G.	T°	DYS-PNEE	TOUX	DOULEURS	ATTEINTES EXTRA.RES
1	F	48	4	++	37	+	+	0	0
2	F	70	0	++	37	+	+	+	+
3	F	65	4	++	38,5	+	++	+	0
4	M	46	3	++	39	0	+	+	0
5	F	26	5	+	39	0	+	+	0
6	M	69	1	0	37	0	0	0	0

TABLEAU IXPNEUMOPATHIES NON EOSINOPHILIQUESSIGNES BIOLOGIQUES

N°	V.S %	PROT. g/l	GLOBULINES		G.R 10 ³ /mm ³	Hb g/l	V.G	G.B /mm ³	P.N neu- tro%	EOSINO %	LYMPHO
			α 2 %	γ %							
1	80	69	8	16	4400	12,2	28	12400	81	4	15
2	55	63,5	13	19	3800	10,8	29	6700	64	1	35
3	60	57	21	11	3750	11,2	30	12600			
4	47	64	12	14	4000	12,5	30	5800	68	2	50
5	10	60	8	17	3900	11,2	28	6300	58	1	41
6	42	77	12	21	4500	12	30	8700	81	6	13

TABLEAU XPNEUMOPATHIES NON EOSINOPHILESPROFIL IMMUNOLOGIQUE

N°	CELLULES L.E	A.C.A.N. hom. rét.		LATEX	WAALER ROSE	IgA	IgG	IgM	IgE
1	0	1/256	1/256	< 1/10	< 1/4	358	1244	178	< 400
2	0	0	0	< 1/10	< 1/4	306	1368	125	189 UI/ml
3	0	1/256	1/1024	< 1/20	< 1/8	534	1100	139	< 400
4	0	1/256	0	< 1/20	< 1/8	199	830	121	
5	0	0	0	< 1/10	< 1/4	248	1070	163	< 400
6	0	0	0	< 1/10	< 1/4				

B I B L I O G R A P H I E

- I - BASTEN A., BEESON P.B. : Mechanism of eosinophilia
II Role of the lymphocyte J. Exp. Med. 131, 1288-1305
1970
- 2 - BELL R.J.M : Pulmonary infiltration with eosinophils
caused by Chlorpropamide. Lancet I, 1249-1250 1964
- 3 - BOGOMOLETZ W.V. : Les gastro-entérites à éosinophiles
Arch. Franç. Mal. App. Dig. 65, 357-360 1976
- 4 - BOYER M.H., BASTEN A., BEESON P.B. : Mechanism of
eosinophilia III Suppression of eosinophilia by agents
known to modify immune responses. Blood 36, 458-469
1970
- 5 - CARRINGTON C.B., LIEBOW A.A. : Limited forms of angiitis
and granulomatosis of Wegener's type. Am.J.Med. 41,
497-527 1966
- 6 - CARRINGTON C.B. and coll. : Chronic eosinophilic
pneumonia New Eng. J. Med. 280, 787 - 798 1969
- 7 - CENTNER J. : Allergie et immunologie clinique 1975
Bourdeaux-Capelle Editeurs Belgique
- 8 - CHUSID M.J., DALE D.C., WEST B.C., WOLFF S.M. : The
idiopathic eosinophilic syndrome. Med. 54, 1-27 1975
- 9 - CITRO L.A., GORDON M.E., MILLER W.T. : Eosinophilic
lung disease. Am. J. Roentgen. Radium Ther. Nucl. Med.
117, 787 - 797 1973
- 10 - CLARK R.A.F., KAPLAN A.P. : Eosinophils leucocytes :
Structure and function. Clinics in Hematology 4 636 - 649
1975
- 11 - COLLEY D.G. : Eosinophils and immune mechanism I
Eosinophil stimulation promoter : a lymphokine induced
by specific antigen or phytohemagglutinin. J. Immunol.
110, 1419 - 1423 1973
- 12 - CROFTON J.W. : Respiratory Diseases chap XXV 425 - 439
- 13 - CROFTON J.W. and coll. : Pulmonary eosinophilia Thorax
7, 1 - 35 1952

...

- 14 - FAUCY A.S. : Pulmonary vasculitis Chap. 13 in Immunologic and infectious reactions in the lung edited by KIRKPATRICK Ch. H. and REYNOLDS H.Y. 1977 Marcel DEKKER INC. New York and Basel.
- 15 - FEIGENBERG D.S., WEISS H., KIRSHMAN H. : Migratory pneumonia with eosinophilia associated with Sulfonamide administration. Arch. Intern. Med. 120, 85 - 89 1967
- 16 - GALY P. et DUMAREST J. : Les manifestations pulmonaires au cours de la Périartérite noueuse et des syndromes voisins : Syndrome de HARKAVY et de WEGENER. Rev. Lyonnaise Med. 6, 393 - 398 1958
- 17 - GIRARD P., GALY P., FRAISSE H. : Périartérite noueuse de Kussmault : manifestations pulmonaires et digestives. Lyon Médical 46, 753 - 757 1948
- 18 - HALL J.W., KOZAL M., SPINK W.W. : Pulmonary infiltrates pericarditis and eosinophilia. Am. J. Med. 86, 135 - 143 1964
- 19 - HARDY W.R., ANDERSON R.E. : The hypereosinophilic syndromes. Ann. Intern. Med. 68, 1220 - 1229. 1968
- 20 - HINSON F.N, MOON A.J. et PLUMMER N.S. : Broncho-pulmonary aspergillosis. A review end a report of eight new cases Thorax 1952 7, 317
- 21 - HJORTH T. : Pulmonary lesions with eosinophilia. Scand. J. Resp. Dis. Suppl. 72, 132 - 138 1970
- 22 - HONSINGER R.W., SILVERSTEIN D., VAN ARSDEL P.P. : The eosinophils and allergy. Why ? J. Allergy and Clin. Immunol. 49, 142 - 155 1972
- 23 - ISRAEL L.H., DIAMOND P. : Recurrent pulmonary infiltration and pleural effusion due to Nitrofurantoin sensitivity. Nex Engl. J. Med. 266, 1024 - 1026 1962
- 24 - JACKSON D., YOW E. : Pulmonary infiltrations with eosinophilia : report of two cases of Farmer's lung. New Eng. J. Med. 264, 1271 - 1275 1961
- 25 - KAY A.B. : The eosinophil in infectious diseases. J. Infec. Dis. 129, 606 - 613 1974
- 26 - KAY A.B. : Functions of the eosinophil leucocyte : Brit. J. Hemato. 33, 313 - 318 1976

- 27 - KENDALL A.E., INGELFINGER F.J. : Eosinophilia and pneumonitis in chronic brucellosis : report of two cases
Ann. Intern. Med. 16, 995 - 1002 1942
- 28 - LIEBOW A.A., CARRINGTON C.B. : The eosinophilic pneumonia Med. 48, 251 - 285 1969
- 29 - LOEFFLER W. : Zur differential diagnose der lunger infiltrierungen : über flüchtige succedan infiltrate (mit eosinophilia). Beitr. Kli. Tuberk. 79, 368 - 392 1932
- 30 - MAC-CARTHY D.S., PEPYS J. : Cryptogenetic pulmonary eosinophilia. Clin. Allergy 3, 767 - 798 1969
- 31 - MAC CARRY M.P., SPEIRS R.S., JENKINS V.K., TRENTIN J.J. : Lymphoid cell. dependence of eosinophil response to antigen. J. Exp. Med. 134, 801 - 814 1971
- 32 - MIDDLETON W.G., PATERSON I.C., GRANT I.W.B., DOUGLAS A.C. : Asthmatic pulmonary eosinophilia : a review of 65 cases Br. J. Dis. Chest 71, 115 - 122 1977
- 33 - MOLINA C. : Immuno pathologie Broncho pulmonaire. 1973
Masson et Cie Edit.
Paris
- 34 - MONIER J. Cl. : Les maladies auto-immunes chez l'homme et leurs modèles expérimentaux chez l'animal. Le poumon et le coeur XXIX 3, 1973
- 35 - OTTESEN E.A. : Eosinophilia and the lung. Chap. 15 in Immunologic and infectious reactions in the lung.
Edited by KIRKPATRICK Ch. H. and REYNOLDS H.Y. 1977
Marcel DEKKER INC. New York and Basel
- 36 - Les parasitoses respiratoires. Rev. Franç. Mal. Resp. III 5 et 6-7 1975
- 37 - PEPYS J., SIMON G. : Asthma, pulmonary eosinophilia and allergic alveolitis
Med. Clin. North Am. 57, 573 - 591 1973
- 38 - PIERCE I.F., HOSSEINIAN A.H., CONSTANTIN A.B. : Disseminated eosinophilic collagen disease
Blood 29, 540 - 549 1967
- 39 - REEDER W.H., GOODRICH B.E. : Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE Syndrome) Ann. Intern. Med. 36, 1217 - 1240 1952

...

- 40 - REICHLIN S., LOVELESS M.H., KANE E.G. : Loeffler's syndrome following Penicillin Therapy. Ann. Intern. Med. 38
113 - 120 1953
- 41 - RUSCETTI F.W., CYPESS R.H., CHERVENICK P.A. : Specific releases of neutrophilic and eosinophilic stimulatinf factors from sensitized lymphocytes
Blood 47, 757 (765 1976
- 42 - SOUQUET R. et coll. : La miliaire pulmonaire éosinophilique de nature allergique au cours de la chrysothérapie.
Le poumon et le coeur XXV 2, 1974
- 43 - SUNDERMANN F.W., SUNDERMAN F.W. Jr : Loeffler's syndrome associated with Nickel sensitivity.
Arch. Intern. Med. 107, 405 - 408 1961
- 44 - TUCHMAN H. : Loeffler's reaction to para-amino salicylic acid. Am. Rev. Tuberc. 70, 171 - 175 1954
- 45 - TURNER, WARWICK M. : Anticorps antinucléaires dans les maladies pulmonaires. Le poumon et le coeur XXIX 3, 1973
- 46 - UDWADIA F.E. : Pulmonary eosinophilia.
Progress in respiration Research. Editor H. HERZOG Basel
- 47 - WALLS R.S., BASTEN A., LEUCHARS E., DAVIES A.J.S. : Mechanisms for eosinophilic and neutrophilic leucocytoses
Br. J. Med. 3, 157 - 159 1971
- 48 - WALLS. R.S., BEESON P.B. : Mechanism for eosinophilia VIII
Importance of local cellular reaction in stimulating eosinophil productinn. Clin.
Exp. Immunol. 12, 111 - 119 1972
- 49 - ZUELZER W.W., APT L. : Disseminated visceral lesions with extreme eosinophilia. Pathologic and clinical observations on a syndrome of young children.
Am. J. Dis. Child. 78,; 153 - 181 1949

